UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1944 N° 5

SUR UN CAS D'ANÉMIE APLASTIQUE AU COURS D'UN CANCER DE L'ESTOMAC

ANÉMIES GRAVES ET NÉOPLASMES GASTRIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement le 14 Novembre 1944

par

ETIENNE-PIERRE-ERNEST LHOIRY

Externe des Hôpitaux de Bordeaux

Diplômé des études médicales supérieures d'éducation physique

né le 8 Septembre 1917, à AUBETERRE (Charente)

Jury — MM. DUPERIE, professeur..... *Président*; SIGALAS, professeur .... ; PIÉCHAUD, agrégé ..... ; DUBARRY, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA

98, Rue Fondaudège, 98

1945

LHOIRY
(Etienne-Pierre-Ernest)

Sur un cas d'anémie aplastique au cours d'un cancer de l'estomac. — Bordeaux, Castera, 1945. — In-8°, 80 p.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1944. N° 5*)

LHOIRY
(Etienne-Pierre-Ernest)

Sur un cas d'anémie aplastique au cours d'un cancer de l'estomac. — Bordeaux, Castera, 1945. — In-8°, 80 p.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1944. N° 5*)

LHOIRY
(Etienne-Pierre-Ernest)

Sur un cas d'anémie aplastique au cours d'un cancer de l'estomac. — Bordeaux, Castera, 1945. — In-8°, 80 p.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1944. N° 5*)

LHOIRY
(Etienne-Pierre-Ernest)

Sur un cas d'anémie aplastique au cours d'un cancer de l'estomac. — Bordeaux, Castera, 1945. — In-8°, 80 p.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1944. N° 5*)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1944 N° 5

SUR UN CAS D'ANÉMIE APLASTIQUE AU COURS D'UN CANCER DE L'ESTOMAC

ANÉMIES GRAVES ET NÉOPLASMES GASTRIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement le 14 Novembre 1944

par

ETIENNE-PIERRE-ERNEST LHOIRY

Externe des Hôpitaux de Bordeaux

Diplômé des études médicales supérieures d'éducation physique

né le 8 Septembre 1917, à AUBETERRE (Charente)

Jury

MM. DUPERIE, professeur ..... *Président*

SIGALAS, professeur .... *Juges*

PIÉCHAUD, agrégé ... ..

DUBARRY, agrégé ... ...

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA

98, Rue Fondaudège, 98

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N.
id.	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurg. et gynécol.	JEANNENEY.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine expérimentale	N.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique méd. et pharmaceutique	N.
Méd. col. et clin. mal. exotiques	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	N.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

PÉRY (*Obstétrique*). PERRENS (*Maladies mentales*). CHARRIER (*Chirurgie générale*). FAUGÈRE (*Obstétrique*).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FRANCK.
Médecine générale	PIÉCHAUD.
id.	N.
id.	N.
id.	BROUSTET.
id.	N.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
Chirurgie générale	N.
id.	MASSÉ.
id.	N.
id.	MAGENDIE.

	MM.
Chirurgie générale	POUYANNE.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	N.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	N.
Physique médicale	N.
Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD.
id.	N.
Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	MAHON.
Puériculture	FAUGÈRE.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	J. BEAUVIEUX

	MM.
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	TAYEAU.
Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

A MA MERE,

en témoignage de mon affection filiale,

A MA FEMME,

avec toute ma tendresse,

A MA GRAND'MERE ET A MES TANTES,

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE
ET DE MON ONCLE,

A MES FRERES,

A LA FAMILLE DE MA FEMME ET A TOUS LES MIENS,
que j'unis dans un même sentiment d'affection,

A MES AMIS,

A MON CAMARADE J. LASSERRE,
Interne des Hôpitaux de Bordeaux,
pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MES JUGES,

A MON PRESIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DUPERIE,

Professeur de Clinique médicale,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Officier de l'Instruction publique,

qui nous a confié le sujet de cette thèse

et qui nous fait le grand honneur de la présider,

nous le prions d'agréer nos respecteux remerciements.

INTRODUCTION

Depuis 1897, *date à laquelle Hayem et ses élèves décrivaient le cancer de l'estomac à forme anémique, on a pu assister, en particulier dans ces dernières années, à l'efflorescence de nombreux travaux suscités par les rapports qui unissent certains néoplasmes gastriques avec des états anémiques graves. Ces travaux devaient aboutir à l'individualisation de deux nouveaux syndromes :*

— Le cancer de l'estomac à forme anémique compliqué de métastases dans la moelle osseuse, dont Marcorelles, en 1910, *dressait dans sa thèse un premier tableau d'ensemble.*

— Le cancer de l'estomac greffé sur une anémie pernicieuse préexistante, objet d'un travail tout récent, de Lajouanine, inspiré par M. Fiessinger.

Il s'agit là de faits rares, sinon exceptionnels, et sur lesquels tout n'a pas été dit. Nous nous proposons, dans l'exposé qui va suivre, d'étudier l'observation d'un néoplasme à forme anémique qui, par les difficultés de diagnostic qu'il a soulevées, par ses manifestations sanguines atypiques, nous semble présenter un certain intérêt.

Notre intention est, à cette occasion, d'étudier les trois syndromes qui, à l'heure actuelle tout au moins, semblent

résumer nos connaissances sur les rapports entre anémies et néoplasmes gastriques.

Cette étude constituera la seconde partie de notre travail.

Nous discuterons pour terminer les éléments qui permettent d'interpréter l'observation clinique de notre malade, avant d'en tirer les conclusions qui doivent, semble-t-il, s'en dégager.

OBSERVATION

RECUEILLIE DANS LE SERVICE DE CLINIQUE DU PROFESSEUR DUPERIE

Mme R... Mathilde, sans profession, âgée de 57 ans, entre dans le service de clinique de M. le Professseur Dupérie, le 20 juillet 1944, pour un état anémique extrêment prononcé.

Les manifestations pathologiques qui jalonnent son histoire paraissent remonter au mois de *février* 1943. C'est vers cette époque, en effet, qu'elle présente le premier des épisodes fébriles qui se répèteront ultérieurement, avec des phases d'accalmie de durée variable. Durant trois ou quatre jours, elle éprouve une sensation d'asthénie inaccoutumée et ressent au niveau des articulations des genoux, des chevilles, des coudes et des poignets, des douleurs légères qui ne s'accompagnent d'aucun gonflement local. Il existe, en outre, une élévation thermique peu marquée. Cette asthénie, les arthralgies et la fébricule qui les accompagnent prennent fin brusquement. Un épisode analogue survient, après un intervalle de trois semaines, avec le même début et la même terminaison inopinée, et sera suivi d'accès identiques. En dehors de ces poussées l'état général est excellent.

Au mois de juin 1943, la malade présente dans la rue, une perte de connaissance soudaine, et se décide à aller

consulter. En l'absence de tout signe objectif, des examens systématiques, sont pratiqués. Un examen de sang (22 *juillet*), donne le résultat suivant :

1° Numération globulaire :

Hématies	4.250.000
Leucocytes	11.000

Absence d'anisocytose, de poïkilocytose, très rares hématies nucléées.

2° Hémoglobine (Zeiss) 55 % Val. glob. : 0,64

3° Formule leucocytaire :

Polynucléaires :

neutre	84 %
éosino	2 %
baso	0 %
Lymphocytes	12
Monocytes	2

L'examen cytologique des urines et leur culture sont négatifs. Mais un examen coprologique montre la présence dans les selles de kystes amibiens assez nombreux.

On conseille à la malade le repos complet, et le traitement suivant est institué : Pendant une semaine, injections bi-quotidiennes de 0 *gr.* 04 *d'émétine*. Pendant les deux mois suivants, injection, quatre jours par semaine, de deux comprimés de Stovarsol à 0 gr. 25. Des extraits hépatiques sont également prescrits.

Un nouvel examen de sang est pratiqué le 21 *septembre* et donne les résultats suivants :

1° Numération globulaire :

Hématies	4.330.000
Leucocytes	3.300

Absence d'anisocytose, de poïkilocytose et d'hématies nucléées.

2° Hémoglobine (Zeiss) .. 80 % Val. glob. : 0.92

3° Formule leucocytaire :

Polynucléaires :	
neutro	60 %
éosino	15 %
baso	0 %
Monocytes	2 %
Lymphocytes	23 %

L'examen corrologique est négatif.

La malade se trouve améliorée; attribuant sans doute cette amélioration à la prise de Stovarsol; elle va poursuivre cette médication à l'insu de son médecin. Elle absorbera *quotidiennement* 50 *cgr.* de la drogue, pendant près de 9 mois avec quelques interruptions d'une ou deux semaines. Ce fait ne sera découvert que « a posteriori ».

Au mois de janvier 1944 une poussée fébrile, analogue à celles précédemment signalées, met la malade en alerte pendant quelques jours. Sans doute, attribue-t-on ces troubles à un état vésiculaire qui pourrait expliquer son appétit capricieux, car un régime assez strict, proscrivant notamment, les aliments gras, est institué par son médecin. Celui-ci ordonne par ailleurs, des médications capables de remédier à une insuffisance hépathique éventuelle.

Cependant, les poussées fébriles se répètent avec une fréquence de plus en plus grande. L'état général est altéré; la malade maigrit légèrement, une pâleur croissante s'installe; l'asthénie persiste dans l'intervalle des poussées thermiques et s'accentue progressivement. On note de temps en temps des épisodes diarrhéiques.

Aussi, *au mois de juin,* un nouveau traitement par l'émétine est institué, mais sans succès. La température, que la malade prend quotidiennement, présente maintenant, presque chaque semaine, des bouffées n'excédant jamais une durée de quatre jours. Durant ces périodes, la tempé-

rature axillaire matinale est de 37°, contre 36,8 en temps normal; le soir, elle n'excéde guère 38°. La malade ne quitte guère le lit, auquel elle est confinée par une asthénie considérable. Sa pâleur est extrême. Son amaigrissement s'est encore accentué.

Le 27 *juin* un examen de sang montre :

Hématies	3.680.000	
Hémoglobine	70 %	Val. glob. : 0,9
Leucocytes	3.200	

L'anémie s'agrave rapidement, puisque le 7 *juillet,* un nouvel examen révèle :

Hématies	2.240.000	
Hémoglobine	65 %	Val. glob. : 1,5
Leucocytes	2.400	
Polynucléaires :		
neutro	52 %	
éosino	2 %	
baso	0 %	
Monocytes	7 %	
Lymphocytes	2 %	

Temps de saignement : 3 minutes; temps de coagulation : 6 minutes.

Une introdermoréaction à la mélittine et à l'abortine, pratiquée entre temps, est négative.

*
**

Le 21 *juillet,* date d'entrée de la malade à l'hôpital, on se trouve en présence d'une femme d'une pâleur à la fois blafarde et subictérique. Les lèvres sont décolorées, de même que la muqueuse conjonctivale. Elle dit avoir maigri, mais sans pouvoir préciser de combien de kilos. L'asthénie est considérable; la parole est faible et c'est à grand peine qu'elle peut porter un verre à la bouche;

dès qu'elle se lève, elle présente des vertiges et tombe en syncope; aussi, depuis un mois, a-t-elle renoncé à quitter son lit.

La température est de 38°2; mais, elle a dépassé 39° à plusieurs reprises depuis le 12 juillet.

A l'interrogatoire on apprend que la malade a toujours joui d'une santé satisfaisante. Elle fut réglée à 15 ans; ses règles, régulières et non douloureuses, ont disparues à 45 ans.

Sa mère est morte à 80 ans. Son père a succombé à 45 ans à une dysenterie amibienne contractée aux colonies; la malade avait alors 5 ans seulement.

Elle a deux sœurs et un frère, tous trois en bonne santé; deux frères sont morts en bas âge. Son mari est âgé de 62 ans et jouit d'une santé excellente. Elle eut enfin deux filles, l'une morte à 20 mois de bronchite capillaire, l'autre actuellement âgée de 27 ans.

Interrogée sur les *troubles fonctionnels* qu'elle ressent, elle se plaint surtout d'une lassitude considérable; au moindre mouvement, elle éprouve au niveau des tempes des battements vasculaires extrêmement pénibles « comme si, dit-elle, on lui assénait des coups de marteau sur le crâne ». Elle n'accuse pas de gêne respiratoire, et pas de point de côté thoracique. Au point de vue gastrique, elle se plaint d'une *inappétence marquée vis-à-vis de tous les aliments* à l'exception du lait et des sucreries. Mais, elle eut toujours, paraît-il, l'estomac délicat. Les selles sont régulières et d'aspect normal. A signaler enfin, depuis un an, l'existence de quelques troubles vaso-moteurs au niveau des mains, dont un ou deux doigts pâlissent et s'engourdissent pendant quelques minutes dès que la malade tente de soulever un objet lourd.

L'examen des téguments, en dehors de la pâleur déjà signalée, révèle quelques ecchymoses d'origine traumatique au niveau des jambes. Le moindre choc déclenche,

paraît-il, des suffusions sous cutanées. Il n'existe pas de pétéchies. Le signe du lacet est négatif.

Du côté de l'appareil cardio-vasculaires, on note : une tachycardie permanente à 112 pulsations par minute. Le pouls est instable, mais régulier et bien frappé. La tension artérielle est de 9 - 3 au Pachon. Ie : 3. La pointe du cœur bat dans le 5e espace intercostal. L'auscultation découvre un souffle systolique peu intense, siégeant dans la région mésocardiaque et disparaissant dans la position assise. Il s'agit donc, vraisemblablement d'un souffle extracardiaque.

L'appareil respiratoire ne présente aucune anomalie.

Au niveau de l'appareil digestif on trouve une langue saburrale, sans glossite. La denture est mauvaise. *L'abdomen est souple et non douloureux.* Le foie paraît normal. La rate n'est pas percutable. Il existe une fistule anale peu suintante.

L'appareil génito-urinaire est normal.

L'examen du système nerveux montre une diminution généralisée de la force musculaire, avec, aux membres supérieurs, une légère hésitation dans l'épreuve du doigt au nez, sans dysmétrie, ni hypermétrie caractérisées. Les réflexes tendineux sont vifs, aux membres inférieurs, avec tendance à la diffusion, mais sans signe de Babinski. La sensibilité est normale à tous les modes.

L'étude du système ganglionnaire et du squelette ne révèle rien d'anormal.

⁂

A l'entrée de la malade, divers examens d'urines sont négatifs et le demeureront par la suite. *Une hémoculture,* pratiquée peu après est également négative.

Le 21 *juillet,* une numération sanguine montre :

Hématies	1.220.000	
Hémoglobine	30 %	Val. glob. : 1,2
Leucocytes	1.200	

On institue immédiatement une thérapeutique par des extraits hépatiques injectables (Hépagyl, une ampoule par jour) qui sera poursuivie sans discontinuer jusqu'à l'intervention chirurgicale. Une transfusion de 250 cc³ de sang frais est faite sans incident, le 22 juillet, suivies, le 23, d'une transfusion médullaire. On prélève à cette occasion un peu de moëlle osseuse, mais sans pouvoir l'utiliser, en vue d'un examen histologique.

Le 24 juillet, on note une amélioration de la formule rouge qui, de 1.200.000 passe à 1.280.000, mais la leucopénie demeure inchangée. Les transfusions seront poursuivies jusqu'au 7 août, à la cadence suivante :

— 250 cc³, le 29 juillet;
— 500 cc³, le 4 août;
— 250 cc³, le 6 août.

L'anémie semble s'améliorer et on assiste à une augmentation des éléments blancs.

Le 27 juillet,

Hématies	1.680.000
Leucocytes	6.200, avec
Polynucléaires :	
neutro	46 %
éosino	2 %
baso	0 %
Monocytes	2 %
Lymphocytes	53 %
Mastzellen	1 %

A signaler la présence de 5 à 6 hématies granuleuses par champ.

Hémoglobine	50 % Val. glob. : 0,9

Le 3 août,

Hématies	1.680.000
Leucocytes	4.000

5 à 6 hématies granuleuses par champ; assez nombreux globulins.

Hémoglobine ..... 30 % Val. glob. : 0,9

Le 7 août,

Hématies 1.800.000
Leucocytes 2.400
Hémoglobine ..... 46 % Val. glob. : 1

Durant cette période, l'hépatothérapie et les transfusions sanguines paraissent avoir déterminé une amélioration sensible de l'anémie, une réaction médullaire, rendue vraisemblable par l'apparition de normablastes et d'hématies granuleuses dans le sang, une augmentation des leucocytes, tout ceci, allant de pair avec une diminution de la valeur globulaire.

L'état clinique s'est amélioré. La température présente toutefois une irrégularité constante, n'obéissant à aucun type défini, avec de temps en temps, des clochers à 39°, du reste, sans rapport avec les transfusions sanguines. Le pouls demeure rapide dans l'ensemble. A une ou deux reprises, sont survenus des *vomissements alimentaires* sans lendemain, qui attirent l'attention sur l'estomac, et font envisager la possibilité d'un néoplasme. On décide cependant, avant de procéder à l'examen radiologique, d'attendre une amélioration plus sensible de l'anémie.

***

Vers le 7 août intervient un nouveau phénomène. A la suite d'une avulsion nécessitée par sa denture défectueuse, la malade constitue au niveau de la cicatrice gingivale, une ulcération atone, puis franchement nécrotique, qui gagne en surface et en profondeur. Le diagnostic de noma est même envisagé.

Un abcès de fixation a été immédiatement institué au niveau de la cuisse afin de stimuler la leucopodièse. De

ce fait, le 11 août, si les hématies sont retombées au taux de 1.220.000, le nombre des leucocytes a légèrement augmenté (4.000). Pensant à l'intervention possible d'un déficit vitaminique, de l'acide ascorbique est prescrit à hautes doses pour une durée de deux semaines environ. Les transfusions sanguines sont poursuivies.

L'ulcération, restée stationnaire, entre en voie de franche régression, et le 16 *août* peut être considérée comme guérie. La température, élevée pendant tout cet épisode, redevient sensiblement normale. L'état général s'améliore et un examen de sang montre :

Hématies 3.020.000
taux qui ne sera jamais dépassé.
Leucocytes 2.800
Hémoglobine ..... 55 % Val. glob. : 0,80

*
**

A partir du 19 *août*, les transfusions sont répétées au rythme de deux par semaine environ. La thérapeutique de base est enrichie de deux nouvelles médications :

— Extraits de muqueuse gastrique (gastrhéma, 2 ampoules bucales par jour).

— Tryptophane et histidine (hémostra, une injection de 5 cc³ par jour);

qui seront poursuivies pendant une semaine.

Une préparation mixte (hémopylore) sera prescrite pendant une semaine, au début du mois suivant.

Enfin, le 19 et le 26 septembre, deux médullo-transfusions sont de nouveau pratiquées.

En effet, dans le courant du mois d'août, puis du mois de septembre, l'anémie n'a cessé de s'aggraver. Certes, on a observé une certaine reprise du poids qui, de 48 kilos à la fin du mois d'août, est passé à 49 kilos, le mois suivant. La tension artérielle de 9-3 le 25 août, a atteint 10-2 le 6 septembre, 14-9, le 26 septembre.

Mais la lecture des examens de sang est plus instructive.

Le 24 août :

Hématies	2.500.000	
Leucocytes	3.200	
Hématies granuleuses		5 à 6 par champ
		Nombreux globulins.
Hémoglobine	45	% Val. glob. : 0,9

Le 1er septembre :

Hématies	1.280.000	
Leucocytes	2.400	
Hémoglobine	25	% Val. gl. : inf. à 1

Le 4 septembre :

Hématies	1.140.000	
Leucocytes	1.200	
Hémoglobine	25	% L'hyperchromie réapparaît et ira en s'accentuant.
		Val. glob. : 1,1

Le 6 septembre :

Hématies	1.940.000	
Leucocytes	1.200	
Hémoglobine	42	% Vl. gl. : sup. à 1

Le 9 septembre :

Hématies	1.600.000	
Leucocytes	1.200	
Hémoglobine	50	% Val. glob. : 1,5

Le 13 septembre :

Hématies	1.400.000	
Leucocytes	1.200	
Hémoglobine	38	% Val. glob. : 1,35

Le 18 septembre :

Hématies	1.380.000	
Leucocytes	2.100	

Polynucléaires :
neutro ..... 63 %
éosino ..... 1 %
Monocytes ..... 5 %
Lymphocytes ..... 3 %

Le 21 septembre :
Hématies 1.600.000
Leucocytes 2.800

Le 26 septembre :
Hématies 1.160.000
Leucocytes 2.600
Polynucléaires :
neutro ..... 57 %
éosino ..... 1 %
Monocytes ..... 1 %
Lymphocytes ..... 41 %
Hémoglobine ..... 40 % Val. glob. : 1,7

Le 29 septembre : enfin, la numération globulaire montre le chiffre d'hématies le plus bas que l'on puisse enregistrer dans toute l'histoire de la malade.

Hématies 1.000.000
Leucocytes 2.800

Devant cette aggravation de l'état anémique, on décide de procéder à l'examen radiologique que l'espoir d'une amélioration possible, avait fait jusque-là différer. Malgré l'absence du sang dans les selles, vérifiée à deux examens successifs, les douleurs gastriques vagues et les vomissements que la malade présente de temps en temps, aiguillent, en effet, de plus en plus, vers l'hypothèse d'une néoformation gastrique.

*
**

Le 2 octobre, l'examen radioscopique de l'estomac, pratiqué par le Docteur Caillon, dans le service du Professeur Réchou, « met en évidence une très importante quan-

tite de liquide de stase. Il s'agit d'une sténose du pylore avec dilatation gastrique d'origine néoplasique, à peu près certaine. On note en effet, au niveau de la portion terminale de l'antre, un défilé étroit, par où s'infiltre la bouillie barytée et qui correspond à une tumeur perceptible à la palpation.

La pénurie de films n'a pas permis un examen radiologique des lésions.

La tumeur que le compte-rendu mentionne, sera recherchée aux examens cliniques postérieurs, mais sans pouvoir être retrouvée avec netteté.

L'intervention chirurgicale est décidée malgré l'étendue apparente des dégâts anatomiques.

Le 6 octobre, un examen de selles y décèle une forte présence de sang.

Le 7 octobre, la malade est transéatée, dans le service du Docteur Lafargue. Elle est préparée à l'opération par des transfusions quotidiennes de 250 cc^3 de sang frais et par des injections d'eucalyptine et de tonicardiaques usuels.

Le 11 octobre 1944, INTERVENTION (Dr. Dubourg).

Anesthésie locale.

Il s'agit d'un néoplasme de l'antre pylorique; gros ganglions sous pyloriques et adhérences au pancréas qui obligent à une pédiculisation assez sévère du duodénum.

Ligature de la coronaire stomachique à son origine; la présence de glaglions dans le méso, oblige à créer une lésion de la paroi duodénale. En cours d'intervention se produit une hémorragie que l'on rapporte au glissement de la ligature de la coronaire.

Le reste de la gastrectomie comme à l'ordinaire.

Après l'intervention 1 l. 500 de sérum physiologique sous cutané et intraveineux. Transfusion de 250 grs. de sang frais.

Les suites opératoires sont mouvementées. Congestion pulmonaire de la base gauche dans les jours qui suivent. Le 22 octobre, angine suspecte que la thérapeutique habituelle parvient cependant à maîtriser.

Un examen de sang pratiqué le 16 *octobre*, montre :

Hématies	1.020.000

Anisocytose, poïkilocytose, quelques hématies polychromatophiles.

Leucocytes	1.500
Polynucléaires :	
neutro	74 %
éosino	2 %
Monocytes	2 %
Hémoglobine	25 %

Le 31 octobre :

Leucocytes	6.000
Polynucléaires	76,9 %
Monocytes	7,69 %
Mono-multilobés	2,3 %
Lymphocytes	12,3 %
Myélocytes neutroph.	0,77 %

Valeur nucléaire de 100 neutrophiles : 260 (donc à peu près normale).

Globulins en petit nombre.

Hématies granuleuses peu nombreuses.

Le résultat de l'examen anatomo-pathologique (Dr. Léger) est le suivant : « Il s'agit d'un *épithélioma cylindrique* très envahissant. Le ganglion prélevé ne contient pas de métastase, mais présente un aspect très inflammatoire avec forte réaction réticulo-endothéliale ».

Le diagnostic de cancer gastrique à forme anémique se trouvait ainsi confirmé.

I.

LE CANCER GASTRIQUE

A FORME ANÉMIQUE

Déjà signalé par Sorensen en 1876, le cancer de l'estomac à forme anémique ne fut vraiment individualisé que par Hayem, en 1897.

Des publications multiples, parmi lesquelles on doit souligner les travaux de Charles Aubertin, de Blanc, de Villebrun, de Parmentier et Chabrol, et la thèse de Marcorelles en 1910, précisèrent son tableau clinique et son syndrome hématologique.

Les travaux de Loeper sur les hémolysines, du sang des cancéreux et surtout les découvertes de Castle (1929) sur la fonction antianémique de l'estomac devaient amener un remaniement inévitable de la question, dont la thèse de Feys (1936), résume les tendances essentielles. De multiples observations ont, depuis lors, été relatées par de nombreux auteurs.

ETIOLOGIE

Les sujets chez lesquels se déclare le cancer de l'estomac, à forme anémique, sont généralement plus jeunes que ceux atteints d'un cancer banal. 45 ans paraît l'âge moyen, mais on l'a vu survenir chez des individus de 31 ans (Blanc), de 68 ans (Sergent et Lemaire). Le sexe paraît indifférent et dans la règle aucun antécédent pathologique bien significatif ne peut être noté.

SYMPTOMATOLOGIE

La physionomie clinique du cancer de l'estomac à forme anémique est aujourd'hui bien connue.

« Il s'agit (Hayem) d'un cancer dont l'anémie, loin d'être terminale, semble être le premier symtôme..... L'anémie est prédominante, précoce, si bien que, pendant un certain temps, elle peut ne constituer que le premier signe appréciable et être déjà très marquée, alors que l'embompoint et l'appétit sont tout à fait conservés. Ces caractères, précocité et intensité, suffisent à différencier cette forme de l'anémie par cachexie ».

Une asthénie croissante, allant de pair avec *une pâleur* qui a inquiété le malade ou son entourage, constitue, en effet, le mode de début habituel. La lassitude est souvent accompagnée de *douleurs* de siège imprécis, au niveau des lombes, de la colonne dorsale ou bien de vertiges, de palpitations, de dyspnée d'effort.

Les œdèmes sont fréquentes : œdèmes malléolaire, à apparition vespérale, œdème plus étendu avec bouffisure des traits.

Aussi bien, l'*amaigrissement*, bien que pratiquement constant, semble-t-il peu intense ou passe-t-il inaperçu à moins de revêtir une intensité particulière.

Au demeurant, *des troubles digestifs* imprécis, identiques à ceux de l'anémie pernicieuse idiopathique. Une di-

minution habituelle, mais non constante de l'appétit revêtant de temps à autre, une prédominance élective pour les viandes; c'est là, d'ailleurs, un signe assez commun à tous les grands anémiques.

Dans la règle, le sujet ne souffre pas de l'estomac. Les digestions sont normales ou tout au plus un peu désagréables, accompagnées de *somnolence*, de *pesanteur*, de *bâillements*.

Rares, mais non exceptionnels, sont des signes plus nets, d'ailleurs capables de regression ou de disparition spontanée ; vomissements, *diarrhée ou constipation* opiniâtre, *hématémèse* demeurée sans lendemain et oubliée du malade.

A l'examen, l'anémie et l'asthénie occupent le premier plan du tableau clinique. *La pâleur* mortelle, blafarde, plus rarement grisâtre ou d'un jaune cireux, ne rappelle nullement la coloration jaune paille des cancéreux avancés. Les lèvres et les muqueuses sont blanches, les conjonctives décolorées.

Les téguments externes sont secs, squameux, déshydratés, à moins qu'un œdème ne les infiltre : on le rencontre alors aux malléoles, plus rarement aux jambes, aux cuisses, aux lombes et à la face.

Les ongles sont friables, les cheveux secs et cassants.

L'asthénie est considérable et le moindre geste, bientôt la parole elle-même épuise rapidement le sujet.

L'examen des différents appareils ne donne aucun symptôme précis.

Au point de vue *cardiovasculaire* on note habituellement un assourdissement des bruits du cœur, parfois des souffles systoliques extracardiaques dans la région para-apexienne, rarement un bruit de galop. Des souffles anémiques peuvent être décelés au niveau des jugulaires. Le pouls est rapide, instable, la tension artérielle abaissée.

Des symptômes pulmonaires sont parfois notés, tel un épanchement pleural.

Le système nerveux et l'intellect des malades sont intacts, mais on a observé des cas de syndromes neuro-anémiques.

L'abdomen est le plus souvent normal : la tumeur épigastrique constitue un symptôme très tardif. Une hépatomégalie légère peut être découverte sans modification de consistance du foie.

La langue est souvent normale. Elle peut être dépapillée (Ch. Aubertin), mais de façon modérée, à moins d'une anémie particulièrement intense. La muqueuse est alors lisse et presque aussi vernissée que dans une anémie pernicieuse authentique (Chevallier).

Les organes hémato-poïétiques (gaglions, rate), ne présentent habituellement pas de modification objective.

La Température, enfin, présente une physionomie variable : normale dans certains cas, elle présente ailleurs des irrégularités constantes, sans type caractérisé, ou bien, des bouffées pouvant revêtir un type pseudo-ondulant ou pseudo-palustre.

Hématologie

Les modifications hématologiques observées au cours de la forme anémique du cancer de l'estomac, sont l'objet de la part des différents auteurs, d'assez nombreuses discordances.

1° Hématies.

— Leur nombre est assez variable, de 1.500.000 à 2.000.000 dans les cas communs, pouvant parfois descendre à 800.000, susceptible d'augmenter sous l'influence du traitement antianémique, mais tendant spontanément à l'aggravation.

— Le taux de l'hémoglobine est diminué, mais la valeur globulaire ne présente pas de modification constante par rapport à l'unité. *Inférieure à 1 pour Hayem*, qui fait de ce caractère un signe distinctif d'avec les anémies idiopathiques, supérieure à 1 pour Bastecky et Varadi, elle semble, quel que soit le sens de la modification, toujours assez voisine de la normale.

— Les modifications morphologiques des hématies sont, elles aussi, d'une grande variabilité. La poïkilocytose, l'anisocytose, la polychromasie sont considérées comme fréquentes par certains, tandis que d'autres en nient l'existence chez leurs malades.

Les variations de grandeur sont d'ordinaire assez marquées avec tendance à la microcytose, la macrocytose étant beaucoup plus rare.

— La présence d'éléments immatures est contingenté, mais *l'apparition de normoblastes en nombre généralement modéré*, paraît fréquente. L'apparition de mégaloblastes est assez rare; il est en tout cas, exceptionnel qu'ils atteignent un nombre important.

Pour Chevallier, si l'on synthétise les renseignements découlant des données précédentes (nombre des hématies valeur globulaire et modifications morphologiques), *deux types* distincts d'anémie pourraient être observés.

« *Le type hypochrome ressemble à celui de la chloro-anémie*, et des anémies chlorotiques : déglobulisation forte, valeur globulaire inférieure à 1, parfois très inférieure, anisomicrocytose, avec déformations globulaires, inégalité de couleur et colorabilité des hématies.

« Le type hyperchrome se caractérise par une hyperchromie généralement modérée, une valeur globulaire peu différente de I, croissant avec la gravité de l'anémie, (cette opinion est controuvée par d'autres auteurs). Les globules rouges sont augmentés de taille, mais modérément (macrocytes). Il est fréquent, que l'anisocytose soit

relativement faible et que la poïkilocytose et la polychromasie soient modérées ».

Pour cet auteur la variété hyperchrome n'est jamais typiquement biermérienne; du moins n'a-t-on jamais trouvé de mégaloblastes en nombre notable et les observations se comptent (Krochiewicz) et (O. Stempelin) où il s'est agi d'une anémie hyperchrome plastique mégaloblastique. (Zadeck, Bock, Cain et Olivier).

Les faits du premier ordre peuvent sembler contestables à ceux qui éliminent du cadre des anémies pernicieuses la chloro-anémie grave, microcytique, avec diminution de la valeur globulaire *et font en somme, de l'hyperchromie, un test du caractère pernicieux de l'anémie.* Si l'on fait abstraction de ce dernier critère, l'anémie du cancer gastrique, type Hayem, paraît grouper les autres conditions exigées pour la reconnaissance du caractère pernicieux d'une anémie grave.

— Hypoglobulie inférieure à 2.000.000;

— Evolution chronique progressive, le plus souvent fatale,

— Curabilité ou tout au moins sensibilité du syndrome anémique à l'hépatothérapie. (On a vu que parfois l'anémie cancéreuse peut passagèrement répondre à un tel traitement.)

On tend à l'heure actuelle à diviser les anémies ainsi définies, en deux groupes :

— Les anémies aplastiques, sans signe de régénération médullaire;

— Les anémies graves plastiques où la moelle semble réagir et où on assiste au passage dans le sang, d'éléments immatures (anémies normablastiques), de mégaloblastes (anémie mégaloblastiques ou anémies de Biermer proprement dites).

Il semble donc, que nosologiquement on *puisse considérer dans certains cas, l'anémie du cancer gastrique,*

type Hayem, comme une anémie pernicieuse normoblastique avec faible réaction médullaire, sensibilité nulle ou transitoire, à l'hépatothérapie, l'hyperchromie étant, par ailleurs, contingente ou constituant un signe tardif corollaire de l'aggravation du syndrome anémique.

L'anémie pernicieuse mégaloblastique vraie paraît exceptionnelle.

Quant aux cas les plus fréquents où l'hypoglobulie s'accompagne de microcytose, si la formule sanguine les rapproche de l'anémie chlorotique, l'évolution en est trop progressive, les modifications de forme des hématies et le contexte clinique trop peu différents pour qu'on puisse dresser entre eux et les formes pernicieuses authentiques, une barrière infranchissable.

Un fait mérite d'être souligné. Il n'a jamais été question de cas répondant à la formule aplastique où, du fait d'une inhibition médullaire, on assiste à l'absence complète d'éléments régénératifs, à une diminution parallèle des globules blancs, avec tendance plus ou moins marquée à l'agranulocytose.

A la vérité les opinions contradictoires des auteurs soulignent bien qu'aucune formule n'est vraiment caractérisque du cancer de l'estomac à forme anémique.

Les discordances qui paraissent exister la plupart du temps avec un type défini, caractéristique de telle ou telle forme d'anémie, doivent certes, attirer l'attention. Mais, la constatation par exemple d'une anémie pernicieuse du type normo ou même mégaloblastique ne doit pas faire écarter l'hypothèse d'un néoplasme gastrique.

On ne saurait trop souligner que, pour affirmer le caractère vraiment essentiel d'une anémie, il faut d'abord avoir éliminé toutes les causes organiques capables de lui donner naissance, grâce à des examens multiples, parmi lesquels la radiographie de l'estomac, doit tenir une place importante.

— La *résistance globulaire*, aux solutions hypotoniques a été étudiée d'assez près, mais ne paraît pas présenter de variation constante, ni dans un sens, ni dans l'autre.

2° Leucocytes.

Comme Hayem l'a montré, cette anémie s'accompagne de leucocytose presque toujours (Chevalier), dans plus de la moitié des cas (Feys), Les observations ne sont pas rares, néanmoins, qui montrent sa carence et son absence ne doit pas étonner. Lorsqu'elle existe, elle varie de 10.000 à 30.000, 45.000 et même 50.000.

La polynucléose neutrophile est quasi constante, plus ou moins accusée; une monocytose a pu être notée.

« Il est bien évident (Chevallier), que ni la leucocytose, ni la polynucléose ne sont propres au cancer... Elles ont cependant une importance considérable, car en présence d'une anémie par cancer latent, on pense à une des grandes anémies idiopathiques qui s'accompagnent d'une certaine leucopénie ».

La présence, tout au moins en quantité importante, de cellules anormales, en particulier de *myélocytes*, est assez rare. Il y a cependant, des exceptions de valeur : une myélocytose importante a pu être notée par Marcorelles, par Lemaire.

Des cellules de Turck ont été parfois trouvées (Ch. Aubertin) dans le sang des cancéreux à forme anémique.

3° Plaquettes sanguines.

Leur nombre, à l'encontre des opinions primitives de Hayem, est normal ou augmenté. La coagulation du sang est normale, la rétractibilité du caillot également. Les temps de saignement et de coagulation ne comportent pas dans l'ensemble d'anomalies remarquables.

Pour Chevallier les plaquettes sont généralement nombreuses, la coagulation rapide, avec forte rétraction du

caillot. Avec la forme hyperchrome on verrait plutôt une diminution des plaquettes, qui peut être très grande; dans ces cas, s'observerait à la période terminale une tendance hémorragique. La coagulation serait accélérée.

Au total, l'hématologie du cancer de l'estomac à forme anémique *ne comporte aucune formule caractéristique;* l'opinion de certains auteurs paraît abusive, selon laquelle un bon examen de sang permettrait un diagnostic très probable de néoplasie.

Médullogramme.

La formule du médullogramme a été fort peu étudiée, et c'est sur ce point, semble-t-il, que devront porter les recherches ultérieures.

Bertola, Ravetta, dans une étude portant sur 20 observations, de carcinomesgastriques avec anémie, arrivent aux conclusions suivantes :

« Dans la majorité des cas, érythroblastose évidente, avec diminution des aptitudes évolutives et légère stimulation de l'activité proliférative cellulaire.

« La rencontre d'éléments érythroblastiques est fréquemment notée. Jamais, par contre, on ne trouve de mégaloblastes.

« Dans quelques cas, avec leucocytose périphérique, le tissus granuloblastique médullaire prévaut nettement sur le tissu érythroblastique.

« Beaucoup plus rarement, on note une véritable aplasie ou hypoplasie médullaire, avec réduction des cellules hématiques ».

Bien que ces auteurs ne semblent pas reconnaître l'individualité des anémies cancéreuses du type Hayem, leurs conclusions s'accordent avec les constatations antérieures, selon lesquelles existe dans la moelle osseuse de ces sujets, une prolifération active et *myélocytose* neutrophile et éosinophile.

Signes Radiologiques

La radiographie, appliquée au diagnostic de la forme anémique du cancer de l'estomac, a rendu les mêmes services essentiels que pour les néoplasmes gastriques banaux.

Si, dans certains cas, les renseignements qu'elle donne sont incertains, la plupart du temps, les lésions sont évidentes, parfois même dès l'examen sous écran. Il s'agit, parfois, d'une image lacunaire de localisation variable (grande courbure, région pylorique, tubérosité, petite courbure); ailleurs, il s'agit d'une figure de linite plastique. Selon Chevallier et Moutier, *il semble que ce soient les cancers haut situés du fundus, qui déterminent le plus volontiers le syndrome anémique.*

Les mêmes auteurs ont voulu établir une correspondance entre la localisation de l'épithélioma et la formule hématologique de l'anémie. *La forme hypochrome répondrait aux cancers antraux,* la *forme hyperchrome aux cancers de la grosse tubérosité.*

Quoiqu'il en soit, l'intensité du sydrome anémique n'est nullement fonction de l'étendue des lésions : les cancers les plus anémiants de l'antre, ne sont pas ceux qui déterminent un syndrome de sténose pylorique. Les néoplasmes de la grosse tubérosité sont parfois énormes, mais parfois l'anémie est intense, avec une plaque végétante de faible étendue.

Gastroscopie

La gastroscopie, dernière venue des méthodes d'exploration gastrique, permet de voir les lésions qui lui sont accessibles. A l'entour de l'image concéreuse, la muqueuse peut paraître normale ou subnormale; elle est souvent atteinte d'une atrophie diffuse, partielle ou généralisée. Chevallier et Moutier ont même pu observer dans deux cas, les plaques nacrées caractéristiques de l'anémie biermérienne.

Leucocytose digestive et chimisme gastrique

La recherche de la leucocytose digestive semble présenter pour Fleys un certain intérêt. Chez les sujets normaux un examen de sang, fait dans les premières heures de la digestion, montre une augmentation du nombre des leucocytes pouvant atteindre 15.000. Quel que soit le mécanisme de ce phénomène, on observerait sa disparition chez la majorité des sujets atteints du cancer de l'estomac. Il s'agit là, de toute manière, non d'un symptôme pathognomonique, mais d'un élément de probabilité dont la valeur n'a, d'ailleurs, pas reçu confirmation.

Le chimisme gastrique présente la formule habituelle des syndromes Bierméniens : anachlorhydrie résistant à l'injection d'Histamine. C'est aussi la formule classique, bien que très inconstante, des néoplasme banaux de l'estomac. Nous aurons ultérieurement l'occasion de revenir sur ces faits.

La question des hémorragies occultes, gastriques ou intestinales ne paraît guère avoir retenu l'attention des auteurs; elles semblent relativement peu fréquentes; il faut cependant signaler leur grande valeur.

Evolution. — Marche. — Durée. — Terminaison

La marche de l'affection est progressive, mais il est difficile d'adopter un point de vue sur la durée de survie des malades. Classiquement, celle-ci est supérieure à la survie des autre types de cancers gastriques; mais la possibilité de cancers greffés sur une anémie préexistente, l'ignorance où nous sommes de pouvoir estimer la précocité de l'anémie en tant que symptôme du cancer, ne permettent pas de se prononcer sur ce point.

Le syndrome anémique peut présenter sous l'action du repos, des transfusions sanguines, de l'opothérapie hépatique ou du traitement par les acides aminés, une nette amélioration. (Léon-Kindberg et Garcia, Bosquier, Ch. Au-

bertin). Une crise réticulocytaire, témoin d'une réaction médullaire favorable, a pu être observée (Fleys). Il s'agit là d'amélioration de faible durée et l'anémie ne tarde pas à reprendre sa marche. Ces faits sont du reste inconstants. Le foie de veau cru, (Fiessinger), les transfusions sanguines, sont assez souvent mal supportés ou ne produisent pas l'effet escompté.

La mort survient dans un état cachectique, ou du fait d'une intolérance gastrique avec dénutrition. Des accidents tels qu'une hématémèse, une embolie, une péritonite peuvent mettre fin brutalement à la vie du malade.

De rares sujets ont pu bénéficier d'une intervention, parfois même on a pu assister alors à une amélioration du syndrome anémique, ce qui peut sembler assez paradoxal.

FORMES CLINIQUES

Le tableau d'ensemble que nous avons décrit peut présenter quelques variations. Nous citerons les principales.

1° On a décrit quelques cas d'anémie grave au cours de la transformation en cancer d'un ulcère de l'estomac (Hayem, Carnot, Benard et Boltansky, Loeper et de Seze). Il s'agit là de faits à vérifier, car d'abondantes déperditions sanguines y furent communément observées.

2° Pour Lemaire, il existerait une forme hémophilique avec forte augmentation du temps de coagulation, absence de rétractibilité du caillot, syndrome hémorragique.

3° Une forme avec anasarque a également fait l'objet de plusieurs observations.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La localisation des lésions est, nous l'avons vu, des plus variables. Il s'agit le plus fréquemment de tumeurs étalées, étendues, propogées aux organes voisins (épiploon, ganglions), auxquels des adhérences les unissent.

La *forme histologique* du cancer n'a rien de spécial. Si la plupart du temps, il s'agit d'un épithélioma typique, glanduliforme, on peut avoir affaire aussi à un épithélioma atypique, pouvant présenter dans certains cas, une dégénérescence colloïde. Un cas de sarcome a été signalé.

Les ganglions de voisinage sont ordinairement envahis.

Indépendamment de métastases, *le foie* présente en général une sidérose plus ou moins nette et un certain degré de dégénérescence graisseuse.

La rate peut présenter également des dépôts pigmentaires, une sclérose discrète est parfois notée. Clerc et Gy y ont trouvé des hématies nucléées et des myélocytes.

L'état de la moelle osseuse a été signalé antérieurement.

DIAGNOSTIC

Aucun élément clinique ne permet de distinguer la forme anémique du cancer de l'estomac des anémies pernicieuses idiopathiques. *La fièvre, les symptômes gastro-intestinaux, les troubles nerveux,* peuvent se rencontrer dans les deux cas. *L'âge,* classiquement supérieur dans le cancer, *l'amaigrissement* qui peut y être léger, et passé inaperçu, ne peuvent constituer non plus, des éléments distinctifs. Les hémorragies occultes, la sensibilité tenace de l'épigastre sont également inconstants.

L'examen sanguin doit attirer l'attention lorsque la formule hématologique est atypique et lorsqu'il existe une polynucléose; mais elle peut simuler une anémie hyperchrome, normoblastique, et même mégaloblastique, et la polynucléose manque assez souvent.

En réalité, en présence de toute anémie pernicieuse, ou perniciosiforme, on ne peut, nous l'avons vu, affirmer son caractère essentiel, qu'après avoir éliminé toutes les causes susceptibles d'engendrer un syndrome analogue.

On est ainsi conduit à souligner une fois de plus l'importance de l'examen radiologique du tube digestif.

1° Lorsque l'examen de l'estomac est suspect, on devra distinguer l'image du néoplasme.

— d'une image d'ulcus gastrique qui, du fait d'hémorragies répétées peut engendrer un syndrome anémique grave. L'allure des épisodes douloureux aura généralement conduit à suspecter le diagnostic avant l'examen radiologique;

— des images pseudo-néoplasiques ou des tumeurs bénignes parfois observées chez les biermériens. Nous aurons à revenir ultérieurement sur ces faits. Dans le cas douteux, assez rares du reste, (10 %, selon Fleys) la gastroscopie pourra venir préciser le diagnostic hésitant.

2° Lorsque l'examen de l'estomac est négatif, l'exploration du tractus digestif restant permettra de démasquer un cancer du gros intestin, du cœcun en particulier, susceptible d'évoluer sous l'aspect d'une anémie grave sans symptômes cliniques de localisation.

PATHOGENIE

Les multiples théories ont été échafaudées sur la pathogénie et l'anémie pernicieuse satellite de certains néoplasmes de l'estomac.

Certaines de ces théories paraissent avoir vécu.

Telle l'opinion de Robin, qui fait de la *déminéralisation ferrugineuse* du sang la cause de l'anémie.

La *dénutrition* ne paraît pas non plus suffisante pour expliquer tous les faits que nous avons étudiés.

L'hypothèse de Hunter, selon laquelle l'anémie serait due à la résorption des *produits toxiques*, élaborés au niveau d'un néoplasme infecté, offre une explication plus plausible. Elle a l'inconvénient, exprimée sous cette forme, de demeurer dans le vague. Par ailleurs, la résorption

de composés toxiques, par voie sanguine ou par voie digestive, peut sans doute intervenir, mais ne peut expliquer l'intensité des manifestations anémiques.

Des *hémorragies* faibles, mais continues, au niveau d'un cancer ulcéré, peuvent-elles suffire à déterminer un état d'anémie symptomatique grave ? Certes, des cancers saignant tout autant ne déterminent pas une carence semblable en éléments sanguins; la tumeur gastrique ne présente pas toujours d'ulcération; mais Bertola et Ravetta, dans plusieurs observations de cancer dont l'anémie semble entrer dans le cadre décrit par Hayem, décèlent des hémorragies occultes; et il est possible qu'il s'agisse là, sinon du « primun movens » de l'anémie, tout au moins de l'un de ces facteurs aggravants. Pour Mouquin, les phases d'aggravation brusque parfois observées sont souvent en rapport avec des hémorragies gastro-intestinales répétées.

Selon Hayem, l'anémie serait due primitivement à un processus d'*inhibition médullaire,* accompagné d'anhématopoïèse; les examens de moelle osseuse montrant dans l'ensemble un processus de régénération ne sont guère, sauf exception, en faveur d'une telle opinion.

L'absence de tryptophane et d'histidine a été invoquée par Fontes et Thivolle. Pour ces deux auteurs, le matériel précurseur de l'hémoglobine serait constitué par deux acides aminés : le tryptophane (pour le groupement tétrapyrol), l'histidine (pour le groupement protéique). Ces deux corps seraient contenus dans le foie. Les troubles digestifs caractéristiques des syndromes biermériens détermineraient selon eux, une carence chronique en acides aminés, capable de retentir sur la genèse de l'hémoglobine, et par suite, de troubler l'hématopoïèse. Cette théorie n'a pas reçu de confirmation.

L'intervention d'un *processus hémolytique* a été soutenue par divers auteurs. Les lésions de sidérose observées

au niveau du foie et de la rate en seraient le témoin. (Ch. Aubertin).

1° des *hémolysines* ont été découvertes dans le liquide gastrique par Grefe et Roehmer. Il est vrai que d'autres chercheurs en ont aussi trouvé des ulcéreux et dans des lésions non cancéreuses du pylore.

2° Kullman, Micheli et Donati, etc..., ont pu trouver dans les extraits cancéreux des substances hémolysantes;

3° en ce qui concerne le point essentiel, c'est-à-dire, le pouvoir hémolytique du sérum sanguin de ces malades; les résultats suivants paraissent acquis :

— des substances hémolysantes ont pu être mises en valeur dans le sang des cancéreux, mais leur constatation est inconstante et même incertaine;

— la nature chimique est discutée : agglutinine et isolysine (Chauffard et Troisier) — lipoïdes et substances protéiques pour Debray, et ses collaborateurs — glucosides (de Gérin);

— leur mode d'action prête à discussion : action directe par agglutination et lyse des hématies — action indirecte s'exerçant sur les hématies en vertu d'une *diminution du cholestérol sanguin dont on connaît les propriété antihémolytiques;*

— les modifications de la valeur globulaire sont variables; on n'a jamais constaté d'autolysines et les phénomes hémolytiques n'ont pu être démontrés que vis-à-vis des hématies de sujets sains ou d'animaux; enfin, il s'agit là de résultats nullement spéciaux aux néoplasmes gastriques.

C'est dire, en définitive, la fragilité d'une telle hypothèse.

La théorie du *facteur intrinsèque* a pour elle, au contraire, de solides arguments. Elle est basée sur deux constatations :

1° Castle a montré expérimentalement en 1929, que la muqueuse gastrique secrétait un facteur intrinsèque qui,

joint à un facteur extrinsèque, fourni par les diverses protéines alimentaires, donne naissance à un facteur antianémique ou *hématopoïétine* qui, entreposé dans le foie, permet la poursuite de l'érythropoïèse physiologique à laquelle il est indispensable.

La présence ou l'absence d'hématopoïétine sont indépendantes de l'acidité chlorhydrique du suc gastrique et le pylore paraît le plus riche en principe intrinsèque.

2° *La gastroscopie* a montré dans les syndromes gastro-anémiques avérés la fréquence des lésions gastriques atrophiques, dont l'amélioration se développe parallèlement à celle de la formule sanguine.

Ainsi, toute anémie pernicieuse serait due à une gastrite initiale, le principe antianémique n'étant plus secrété en quantité suffisante, le stock du foie s'épuise et l'anémie s'installe progressivement. On s'explique ainsi, que les extraits de foie ou le foie de veau cru aient une action favorable sur le syndrome hématologique. L'achylie gastrique intervient, non comme la cause de l'anémie comme le voulait Grawitz, mais en tant que phénomène corrolaire de l'atrophie gastrique, et sans rapport déterminant avec le syndrome déficitaire sanguin.

Nous mentionnerons simplement, les faits qu'on a invoqués contre cette thèse : l'ignorance où nous sommes de la constitution de l'hématopoïétine — la précession possible des altérations sanguines sur les modifications de la muqueuse gastrique, dons l'atrophie serait un symptôme, non une cause de l'anémie.

Il n'en reste pas moins, que ces faits apportent une explication valable des anémies graves des cancers de l'estomac. Il est logique de concevoir que la présence d'un épithélioma au niveau de la paroi gastrique soit de nature à perturber la sécrétion du facteur intrinsèque, soit en créant des lésions d'atrophie au niveau de la muqueuse

restante, soit en se substituant aux portions affectées à l'élaboration de ce principe.

Sans doute, une telle théorie laisse-t-elle certains faits dans l'ombre. Elle n'explique pas pourquoi certains malades seulement ont un cancer de l'estomac à forme anémique, et ceci quelle que soit la localisation du néoplasme. Un facteur prédisposant doit évidemment être invoqué, et il faut signaler à ce propos la co-existence possible dans la même famille de cancers gastriques du type Hayem et de cas d'anémies graves. (Weil et Lamy). Bertola et Ravetta voient dans ce facteur une *achylie familiale et congénitale.*

Cette théorie n'explique pas non plus le caractère atypique de l'anémie qu'il est difficile de classer la plupart du temps dans un cadre nettement défini. C'est ici sans doute que d'autres facteurs, hémorragique, toxique, hémolytique, carentiel propres au néoplasme doivent intervenir pour modifier sa traduction hématologique.

Aussi, à l'heure actuelle, tend-t-on à adopter une théorie pathogénique mixte faisant au déficit du facteur intrinsèque, une place prépondérante, mais accordant aussi aux facteurs mentionnés ci-dessus, une place nullement négligeable.

II.

LE CANCER DE L'ESTOMAC A FORME ANÉMIQUE COMPLIQUÉ DE MÉTASTASES DANS LA MOELLE DES OS

Epstein, en 1896, Frèse, Kurpjuweit, puis en France Niclot, Parmentier et Chabrol, observaient les premiers cas de ce genre dont la thèse de *Marcorelles* en 1910, dressait une première revue d'ensemble. Rieux, en 1920, estimait à 19, le nombre de cas relatés dans la littérature médicale. Gorin, aboutit à des conclusions sensiblement analogues.

Il s'agit là donc de faits exceptionnels.

Certes, la propriété que possèdent certains néoplasmes gastriques d'essaimer dans le squelette, leur est commune avec les néoplasmes thyroïdiens et prostatiques; mais, ils sont seuls susceptibles avec quelques *éptihéliomas mammaires,* de déterminer le syndrome clinique, hématologique et radiologique dont il s'agit.

SYMPTOMES

Cette forme de cancer semble survenir à un âge moindre que le cancer à forme anémique pure.

Le début clinique est extrêmement insidieux et le malade se présente le plus souvent avec le minimum de symptômes gastriques. Dans l'ensemble, *le tableau est calqué sur celui que nous avons déjà décrit.* Un état d'anémie profonde, d'extrême faiblesse domine, dans les premiers mois de l'évolution, et s'aggrave au point de confiner le malade au lit.

Seuls, deux symptômes peuvent faire soupçonner la localisation osseuse :

1° Des *hémorragies* variées (hémorragies rétiniennes, gingivales, cutanées, à type de pétéchies et d'ecchymoses, hématémèses), sont relatées dans 60 % des cas;

2° Des *douleurs osseuses* de localisation variable; dans les côtes, le sternum, plus souvent, dans les membres inférieurs, parfois au niveau de la colonne lombaire, avec irradiations dans le bassin, et au niveau des cuisses. Ces douleurs sont spontanées, violentes, exaspérées par le contact avec les points douloureux. Elles constituent du reste, un signe tardif signant une évolution de plusieurs mois.

L'examen

permet de noter certaines particularités :

1° l'existence d'une *splénomégalie* nettement appréciable à la palpation, parfois considérable;

2° l'exploration du système osseux révèle des *points douloureux* au niveau des épiphyses des os longs, au niveau des apophyses épineuses vertébrales. Parfois même existent des déformations osseuses apparentes. Les mouvements des hanches sont douloureux et limités. On a pu observer un syndrome neurologique de compression médullaire.

La radiographie

du squelette montre selon Benrais des lésions variables.

1° Soit une dissémination de *petites cavités claires*, dont la clarté tranche sur le reste de l'os inconstamment associées à des taches de condensation.

2° Soit des modifications discrètes de la substance osseuse : *foyers de décalcification*, diffus et disséminés.

Ducuing, puis Chabrol ont insisté sur l'aspect spongieux, ouaté, vermoulu de cette ostéomyélose diffuse, plus remarquable encore par sa *diffusion à tout le squelette* que par sa morphologie. Cet aspect rappellerait, selon eux, les lésions de la maladie de Paget.

Signes hématologiques

L'examen hématologique est assez caractéristique.

1° Hématies.

— l'anémie est généralement sévère et inférieure à 2.000.000;

— l'hémoglobine est toujours diminuée, de l'ordre de 20 à 40 % en moyenne et la *valeur globulaire est dans l'ensemble supérieure à l'unité;*

— les modifications morphologiques des hématies consistent là aussi en anisocytose, poïkilocytose et polychromasie. On observe des macrocytes et des érythrocytes avec granulations nucléaires (anneaux de Cabot, corps de Jolly).

— mais la présence dans le sang périphérique d'une grande quantité d'*éléments nucléées* constitue le signe capital de ce type d'anémie. Leur nombre oscille entre 1 et 30 % du taux des leucocytes, mais peut atteindre des taux beaucoup plus élevés (60, 150 %). Ces chiffres équivalent à un taux de 1.000 à 5.000 éléments moyens par mm^3 de sang.

Si la plupart hésitent à définir ces éléments comme des normoblastes ou des mégaloblastes, les auteurs modernes, et Gorin notamment, sont beaucoup plus formels, et s'accordent à les considérer comme des *érythroblastes orthochromatiques ou polychromatophiles,* avec une minorité d'éléments plus jeunes proérythroblastes et érythroblastes basophiles.

Il s'agit donc essentiellement d'une anémie érythroblastique et non mégaloblastique.

Assez souvent, les éléments mentionnés présentent des anomalies nucléaires (noyau irrégulier, en haltère ou d'aspect muriforme) et des mitose atypiques.

— La résistance globulaire a été très peu étudiée.

2° Leucocytes.

L'*hyperleucocytose* est de règle, mais sauf exception, inférieure à 20.000 éléments.

Du côté de la série granulocytaire on note, fait constant et caractéristique, la présence de formes jeunes, *myélocytes,* promyélocytes et même myéloblastes. La myélocytémie oscillerait entre 6 et 10 % du taux des leucocytes, mais peut être beaucoup plus considérable. De ce fait existe une granulopénie relative de l'ordre de 30 à 50 %.

La série non granuleuse ne semble pas présenter de modifications remarquables.

3° Plaquettes sanguines.

Leur nombre, contrairement aux données classiques, est le plus souvent diminué. Schématiquement, le temps de coagulation est normal, le temps de saignement un peu allongé; le signe du lacet peut être positif.

Myélogramme.

Il présente des modifications très caractéristiques. On peut, avec Gorin, les diviser en deux groupes distincts : réaction médullaire — présence d'éléments cancéreux.

1° *La réaction médullaire est variable.* Quand existe une érythroblastose périphérique, la ponction médullaire montre une prolifération cellulaire importante de la lignée rouge.

L'*érythroblastose médullaire est intense :* les éléments de la lignée rouge atteignent et même dépassent le chiffre des éléments granuleux, ordinairement double du leur. Les érythroblastes normalement en nombre infime, présentent des taux respectables, mais dépassés néanmoins par les éléments plus évolués : érythroblastes basophiles, polychromatophiles et orthochromatiques, ou normoblastes. On retrouve chez eux les mêmes anomalies nucléaires fréquentes que dans le sang circulant. Les mitoses sont nombreuses et parfois atypiques.

Les granulocytes sont dans l'ensemble peu modifiés, bien que les formes jeunes (myéloblastes, et myélocytes) présentent une augmentation relative.

Cependant, si telle est la formule habituelle, il est des cas où la ponction médullaire a montré une réaction médullaire banale ou même *hypoplastique,* mais il s'agit de malades chez lesquels l'érythroblastose périphérique était peu marquée.

2° *La carcinomatose médullaire* peut être décelée à un stade très précoce, avant même toute modification radiologique. *Les éléments cancéreux sont groupés en amas,* isolés au sein des éléments normaux du myélogramme, mais parfois beaucoup plus condensés et pouvant constituer la presque totalité du contenu médullaire.

Il s'agit de grandes cellules à pourtour irrégulier, à protoplasma bleuté, mais de coloration inégale en ses différents points. Un noyau irrégulier tantôt volumineux, tantôt trop petit, des mitoses anarchiques viennent signer la malignité de ces éléments.

Evolution

La durée d'évolution est d'une appréciation malaisée, car en général *on peut mal préciser le début réel de l'envahissement néoplasique du squelette.* Elle paraît toutefois généralement écourtée. L'évolution clinique ne dépasse guère un an; et c'est le plus souvent en 3 ou 4 mois que la mort survient. Dans les observations où on a pu suivre l'évolution des manifestations sanguines, on a assisté à une aggravation de l'anémie, à une augmentation ou à une diminution des hématies nucléées. La fin a lieu dans un tableau de cachexie progressive, parfois hâtée par une complication telle qu'une hématémèse foudroyante.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le cancer originel est dans presque tous les cas un *épithélioma juxtapylorique* d'extension très variable, parfois peu développé et assez bien circonscrit.

La moelle osseuse présente les modifications les plus intéressantes.

Les lieux d'élection des métastases sont le bassin, le rachis, les côtes, les clavicules, la racine des membres, le crâne rarement.

Les os sont peu souvent modifiés dans leur forme, bien que des nodosités, des ostéophytes, des épaississements ou des fractures spontanées puissent être décelés à leur niveau.

Par contre, les altérations de la structure médullaire ou ostéo-médullaire sont de constatation courante: au niveau des zones métastatiques, existence *de nodules jaunâtres, de foyers de sclérose opaques* ou *de lacunes hémorragiques.* — A distance de ces lésions, aspect rouge sombre d'une moelle qui, *au niveau des diaphyses même, peut présenter une activité érythroblastique intense.* Les terri-

toires inactifs gardent leur coloration grise habituelle. Ces modifications sont toutefois inconstantes. En leur absence, l'aspect est celui d'une moelle rouge avec des îlots de moelle grisse épars çà et là.

Au point de vue histologique, la stroma-réaction habituelle fait, sauf exception, complètement défaut. Au contraire, le caractère essentiel de ces métastases est leur *tendance infiltrante* diffusante : les trabécules osseuses demeurent ordinairement normales et si les processus d'ostéoporose sont habituels, les processus constructifs avec épaississement et hypercalcification sont, par contre, beaucoup plus rares, et en tous cas toujours limités.

En réalité, la réaction médullaire fondamentale consiste en l'apparition de *foyers d'hématopoïèse au contact et à distance des boyaux ou des placards néoplasiques.* La métaplasie rouge, parfois diffuse, se présente ailleurs, sous forme d'îlots plus ou moins abondants. La moelle restante est du type gris et peut présenter des territoires de structure fibreuse.

La rate est modérément hypertrophiée, les splénomégalies considérables paraissant répondre à un envahissement métastatique. Il existe alors des nodules limités ou une infiltration diffuse effaçant follicules et cordons.

Dans l'ensemble, tout se borne à une *intense réaction myéloïde* avec altération ou destruction folliculaire. Au niveau des foyers réactionnels on assiste à la coexistence d'érythroblastes normaux ou plus ou moins altérés et d'éléments jeunes de la lignée granuleuse.

Les lésions de sidérose sont généralement peu marquées.

Le foie est normal ou hypertrophié, brun clair et, lorsqu'elles existent, ses lésions métastatiques ou métaplasiques sont identiques à celles de la rate. La transformation myéloïde est intracapillaire ou se situe entre les capillaires et les travées hépatiques.

Une dégénérescence graisseuse discrète, une sidérose plus ou moins accentuée peuvent être également notées.

Les ganglions enfin ne présentent de transformation myéloïde que dans des cas exceptionnels.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic en résumé est celui d'un syndrome caractérisé par :

— une anémie sévère avec érythroblastose et myélémie;

— des douleurs osseuses diffuses et persistantes, associées ou non à un syndrome hémorragique,

— une splénomégalie;

— une altération profonde de l'état général.

La constatation d'un tel syndrome doit entraîner :

1° un examen radiographique de tout le squelette;

2° un examen radiographique de l'estomac;

3° la recherche attentive d'un petit cancer du sein, du corps thyroïde ou de la prostate, susceptible d'engendrer, bien que plus rarement, les mêmes manifestations.

1° Le diagnostic avec la *malade de Biermer*, ne peut se soutenir que si l'on méconnaît la distinction fondamentale entre le mégaloblaste biermérien et l'érythroblaste définitif. (Gorin). Le mégaloblaste, élément à cytoplasma abondant, eosino, baso, ou polychromatophile, possède un noyau ponctué de grains chromatiniens, donc tout à fait différent du noyau du normoblaste où la chromatine se répartit en petits amas simulant une disposition en rosace.

En réalité, le diagnostic se pose surtout avec les anémies érythroblastiques de l'adulte.

2° *Les anémies érythroblastiques primitives* (« Leucanémie », splénomégalie avec anémie et myélémie de Weil et Clerc), ou myéloses érythrémiques de Di Guglielmo se caractérisent par un état anémique grave avec hépato-spléno-mégalie et présence dans le sang d'érythroblastes

plus ou moins nombreux et plus ou moins typiques. Ces états, *sortes de leucémies de la série rouge*, se diviseraient comme celles-ci en *myéloses érythrémiques chroniques* et *myéloses érythrémiques aiguës*.

Les myéloses du premier groupe pourraient prêter à confusion avec la myélose du cancer de l'estomac; dans les cas hésitants, seules des radiographies du tube digestif peuvent lever le doute.

3° On a décrit également des *anémies érythroblastiques secondaires* en dehors de celles que la myélose cancéreuse peut engendrer.

Telle l'ostéosclérose avec anémie et myélémie, sans ou avec spléno-mégalie associée. L'absence de signes osseux (douleurs, fractures), l'examen radiologique montrant une augmentation irrégulière de la densité osseuse, sans ostéoporose, permettrait le diagnostic de cette affection exceptionnelle et mal classée.

Des myélomes multiples, des maladies d'Hodgkin à forme médullaire ont pu se traduire par un tableau identique, mais il s'agit là de faits d'exception.

PATHOGENIE

Quelle qu'elle soit, la pathogénie de l'anémie érythroblastique, symptomatique de certains néoplasmes de l'estomac, diffère essentiellement de celle de l'anémie du cancer, type Hayem. Ces faits ne sont nullement spéciaux aux épithéliomas gastriques, nous l'avons vu et d'autre part, on ne peut parler de forme anémique que parce que l'expression clinique des métastases domine le cancer originel demeurant latent. Or, il n'en est pas toujours ainsi, le même syndrome peut succéder à un cancer déjà diagnostiqué ou même traité chirurgicalement. Ce problème déborde d'ailleurs, le cas limité du cancer gastrique.

Il faut donc de toute évidence accorder à *la carcinomatose médullaire le rôle essentiel.* Il s'agit là, du fait primordial. La réaction érythroblastique médullaire, la réaction spénique éventuellement, et l'anémie sont unies par des liens intimes; l'hyperplasie érythroblastique doit être considérée comme la cause et non comme la conséquence de l'anémie. Telle est la mise au point adoptée par Gorin dans son récent travail.

Certains auteurs ont, en effet, considéré l'érythroblastose comme une réaction de défense ayant dépassé son but vis-à-vis d'un processus anémiant. La plupart ont vu dans ce processus la destruction de la moelle par les métastases cancéreuses. Telle est l'opinion de Frèse, Kurpjuweit, Askanazy, Mach et Aklages, Naegeli pour qui les métastases détruisent la moelle en l'envahissant; d'où une hématopoïèse compensatrice au niveau du foie, de la rate et de la moelle épargnée avec retour à l'effet fœtal.

Pour Parmentier et Chabrol, il s'agit d'une action toxique exercée « in situ » par la métastase d'où hémolyse et dyshématopoïèse de compensation; celle-ci peut elle-même relever (Ben Raïs) d'un processus toxique (myélotoxicose) ou mécanique (myélophtisie).

Ch. Aubertin estime, par ailleurs, que l'action anémiante locale des métastases n'est pas seule en cause, et qu'il faut faire jouer un rôle à un processus général d'hémolyse comme dans tous les cancers déglobulisants.

Ces conceptions semblent erronées à l'heure actuelle, car l'érythroblastose cancéreuse ne présente aucune analogie avec les réactions régénératives secondaires aux processus de réglobulisation. Celles-ci se caractérisent, en effet, par un taux réticulocytaire élevé pouvant atteindre 30 à 50 %; quant aux hématies nucléées, elles ne présentent d'élévation importante qu'à la suite de spoliations sanguines massives; la normoblastose résiduelle pour une

anémie inférieure à 2.000.000 n'excède jamais 100 à 200 hématies par mm³.

D'autre part, la morphologie des éléments nucléées est normale en pareil cas et absolument identique à celle des normoblastes ou plus rarement des proérythroblastes présents dans un tissu médullaire sain.

A l'inverse, l'érythroblastose des cancers à métastases osseuses revêt des caractères nettement pathologiques : apparition pour des taux d'anémie souvent minimes — aspect atypique des hématies nucléées — absence de pronostic favorable. *Ces caractères l'opposent aux érythroblastoses réactionnelles simples.* Le cycle des cellules sanguiniformatrices est en réalité profondément perturbé, comme le prouve le passage prématuré dans le sang de formes très immatures.

Pour comprendre l'érythroblastose cancéreuse, il faut, selon Gorin, la rapprocher de certains syndromes assez voisins. Ceux-ci peuvent revêtir une malignité variable.

1° Des réactions érythroblastiques simples peuvent succéder à des agents irritatifs variés : états infectieux divers (septicémies, variole...), intoxications (benzol, thorium...);

2° Il existe des myéloses érythrémiques, syndrome irréversibles à évolution fatale résultant d'une altération primitive de l'hématopoïèse dont le tableau sanguin peut se superposer au syndrome hématologique de l'érythroblastose cancéreuse;

3° Les érythroblastoses déclenchées chez l'animal à partir de substances cancérigènes présentent avec lui des ressemblances plus étroites encore. De telles états ont été obenus chez le rat, par injection intramédullaire de goudron (J. Bernard), par badigeonnage au benzopyrène (de Gaetani, Lanza).

Aussi n'est-il pas interdit de penser que la transformation érythroblastique serait due à une action toxique exer-

cée « in situ » par les métastases du cancer; celles-ci pourraient agir à distance sur la rate ou sur le foie par l'intermédiaire de produits de leur métabolisme charriés par le courant sanguin, et peut-être analogues à certains carbures cancérigènes.

Loeper, Mallarme et Brault soulèvent d'autres hypothèses :

— stérilisation du terrain médullaire par la cellule cancéreuse qui empêche la maturation des cellules rouges;

— élaboration de corps cytogénétiques;

Il ne peut s'agir là que d'hypothèses de travail. Nous dirons simplement avec Chabril, Cachin et Maurice qu'il s'agit d'une *métaplasie des éléments de la lignée rouge au contact des cellules cancéreuses*. La réaction érythropoïétique parfois observée au niveau du foie et de la rate ne paraît pas à l'heure actuelle avoir reçu d'explication certaine.

III.

L'APPARITION DU CANCER GASTRIQUE

CHEZ LES SUJETS ATTEINTS D'ANÉMIE PERNICIEUSE

Ces faits sont de connaissance relativement récente. On doit se cantonner uniquement aux cas dans lesquels le cancer survient plusieurs années après le début d'une anémie pernicieuse dûment cataloguée et traitée. Le nombre relativement restreint de faits de cet ordre ne diminue pas l'intérêt pathogénique considérable qui s'y attache.

Plummer, Weil et Bernard, puis Simpson ont rapporté les premiers cas.

Terzani, en 1939, réunissait 39 observations éparses dans la littérature médicale.

Jenner, la même année, relevait, sur 181 malades atteints d'anémie pernicieuse, 8 cas de cancer gastrique.

Dans une thèse récente (1941), *Lajouanine* reprenait ce sujet que des publications ultérieures de Fiessinger venaient encore enrichir.

Le nombre des observations publiées jusqu'ici est d'une cinquantaine environ. C'est dire la rareté de tels faits; leur fréquence augmentera peut-être si, comme le préconise Jenner, des gastroscopies et des examens radiographiques sont pratiqués périodiquement chez les anémiques pour dépister, dès le début, la transformation maligne des lésions de gastrite atrophique.

ETIOLOGIE

Le cancer gastrique apparaît comme l'épisode terminal d'une anémie pernicieuse dont le type, à la lumière des observations publiées, paraît assez variable. Il s'agit habituellement d'une anémie hyperchrome normo ou mégaloblastique; mais, il peut venir se greffer sur une anémie splénique myéloïde (Fiessinger).

L'allure de la maladie anémique a été souvent cliniquement sévère et féconde en incidents évolutifs. La fréquence des syndromes neuro-anémiques (Weil et Bernard) mérite d'y être notée.

Il s'agit, répétons-le, d'une complication tardive. 8 ans, 10 ans, tels sont les délais habituels au bout desquels le cancer se manifeste après une longue période de compensation qu'ont permise une thérapeutique quasi continue et une surveillance hématologique étroite. Mais, ce laps de temps peut se réduire à 4 ans ou s'étendre à 17. Aussi est-ce à un âge tardif, au-delà de la cinquantaine, qu'on a observé la majorité des cas.

SYMPTOMES

Lorsque le diagnostic est fait du vivant du sujet, la modification de la symptomalogie générale et fonctionnelle peut et doit attirer l'attention : la *chute du poids*, une *asthénie* croissante, l'apparition de vomissements ou de

diarrhée alors que le malade est soumis à une hépatothérapie bien dirigée sont des signes importants de néoplasie débutante. Parfois, l'on observe des signes plus significatifs : dégouts pour les viandes saignantes, douleurs sourdes, dans la région épigastrique.

Ailleurs, la palpation d'une tumeur épigastrique, met d'une manière évidemment tardive sur la voie du diagnostic.

Nombreux malgré tout, sont les cas où le cancer a constitué une découverte nécropsique. Dans le cas de Fiessinger, la malade, après une survie de 8 ans, est venue mourir à l'hôpital, dans un état de cachexie lamentable; le cancer a été seulement découvert à l'autopsie.

La formule sanguine ne présente pas les transformations auxquelles ont pourrait s'attendre : le nombre des globules rouges demeure inchangé ou présente des modifications négligeables; *rares sont les cas où le cancer a transformé l'anémie.*

— en anémie hypochrome;

— en anémie normoblastique (Sonnenfeld).

Toutefois, la leucopénie peut faire place à une hyperleucocytose comme il en est souvent ainsi dans les néoplasies viscérales.

Le chimisme gastrique reste ce qu'il était auparavant. L'achylie et l'apepsie demeurent sans changement.

A la vérité la détection du cancer est une question radiologique et gastroscopique.

L'aspect radiographique des lésions est assez variable. Tantôt examens obstinément négatifs *infirmés* par les constatations nécropsiques.

Tantôt images d'amputation juxtapyloriques ou localisées à la grande courbure.

Tantôt figure de linite plastique.

Mais, pour affirmer le cancer, cette image doit demeurer identique à elle-même à plusieurs examens et sur plusieurs clichés successifs.

La gastroscopie a permis de saisir sur le vif (Lajouanine, Chevallier R.), la co-existence des lésions biermériennes et des lésions néoplasiques. Les aires nacrées, avec atrophie de la muqueuse et disparition des plis, aspect caractéristique de la maladie de Biermer, et aisément identifiables, co-existent avec la plage néoplasique plus épaisse et plus saillante, mamelonnée et plus tardivement érodée et saignante.

Ce mode d'exploration donne cependant des résultats limités.

La partie la plus déclive de la grande courbure et la région sous angulaire de la petite courbure lui échappent. Le cancer, dans sa forme infiltrante sous muqueuse à son début, ne peut être reconnu sans difficultés (Moutier). La rigidité localisée siégeant sur la zone bosselée ou rétractée, constitue une nuance à laquelle seul un technicien consommé peut être sensible. Il s'agit là, néanmoins, en des mains exercées, d'un mode d'exploration de grande valeur.

DIAGNOSTIC

Aussi bien, le diagnostic demeure malaisé et doit s'entourer de précautions multiples. Seules, la radiographie et la gastroscopie constituent les épreuves vraiment décisives.

1° Diagnostic clinique.

La constatation d'une *masse abdominale* palpable peut elle-même prêter à confusion. On a cité à l'autopsie de quelques anémiques graves des cas de tumeurs gastriques bénignes, fibromes par exemple, (Jenner) et il est possible de percevoir au cours des anémies pernicieuses, une masse mal limitée, à localisation pylorique, susceptible de régression.

2° Le diagnostic radiologique mérite aussi discussion.

a) On a décrit, au cours des anémies pernicieuses, des images *pseudo-néoplasiques* et Porcher, en 1941, insistait sur les difficultés qui en résultent. Mathe, Chiray et Debré en ont rapporté huit observations. Mais, il s'agit d'une image lacunaire antro-pylorique à type de bord, d'irrégularité ou de plage floue et infiltrée; dont la fugacité et la variabilité morphologique doivent frapper l'attention. L'image se modifie à des examens successifs et, au cours du même examen, suivant la position du malade.

Le mécanisme de formation de ces images est discuté : à côté du spasme, de l'hypertrophie musculaire et de l'œdème muqueux il faut, probablement, faire jouer un rôle, pour ces auteurs, aux compressions extrinsèques exercées sur un estomac hypotonique.

Le pli en fer à cheval de l'antre, si visible à la gastroscopie et qui divise l'estomac en deux parties distinctes, pourrait donner radiologiquement de telles images (Moutier). Elles parraissent du reste quand on fait des radiographies après insufflation gastrique (Porcher).

Pour cet auteur une autre cause d'erreur est susceptible d'intervenir : l'accumulation de mucus, à la faveur d'une hypersécrétion muqueuse dans la région déclive de l'estomac peut, en effet, créer des images suspectes.

b) *Des tumeurs bénignes* ont été signalées dans l'anémie pernicieuse; il s'agit principalement de lésions polypeuses (Weil, Brocq et Eudel) dues (Askanazy) à une hyperplasie avec métapasie de la muqueuse, susceptible, d'ailleurs (Velde) de dégénérescence maligne.

3° Les renseignements que donne la *gastroscopie* doivent eux aussi être discutés. La leucogastrie et surtout le foisonnement épithélial « cailleboté », parfois presque végétant de la *plaque nacrée biermérienne* en voie de réparation sous l'effet du traitement, peuvent prêter à confusion.

Entre les mains de spécialistes avertis elle demeure cependant le mode d'exploration de choix pour déceler la transformation néoplasique ou, à l'inverse, pour redresser, comme dans les cas de Mathe, un diagnostic erroné, posé sur une image en réalité pseudo-néoplasique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La nature du cancer n'a pas toujours été vérifiée histologiquement, ce qui rend très suspecte la réalité de nombreux cas publiés (Lajounine).

Il s'agit généralement d'épithéliomas cylindriques, plus rarement d'épithéliomas cylindriques atypiques.

Macroscopiquement des lésions très diverses — formes bourgeonnantes, néoplasmes ulcérés — ont été signalées.

PATHOGENIE

La pathogénie de ces cas a longuement retenu l'attention des auteurs.

1° Il ne semble pas s'agir d'une simple *coïncidence* due à l'identité des âges où l'on voit survenir, avec leur fréquence maximum, le cancer de l'estomac et les syndromes biermériens. L'âge moyen est le même (Wielkinson) dans les deux affections, mais c'est à la même époque de l'existence que l'on voit survenir les autres néoplasmes viscéraux. Or, *les néoplasies extra-gastriques sont très rares chez les biermériens :* 21,5 % (Wielkinson), proportion moindre dans d'autres statistiques; les résultats de 76 autopsies d'anémiques graves faites en 1939 dans deux hôpitaux d'Amsterdam donnent quatre cas de néoplasme gastrique, un cancer du cardia, trois polypes gastriques, un fibrome de l'estomac et seulement un cancer de l'utérus et viennent donc corroborer ces données.

2° La *thérapeutique anti-anémique* ne paraît pas responsable du processus néoplasique; les résultats expéri-

mentaux concernant *l'action cancérigène des extraits de foie* ne peuvent comporter d'application clinique valable.

3° Il semble (Fiessinger) que l'anémie pernicieuse elle-même favorise à la fois l'apparition du cancer et sa localisation gastrique. *La prolongation de la maladie sous l'influence de l'hépatothérapie permettrait la survenue de cette complication.*

L'achylie histamino-résistante, constitue un stigmate constant des syndromes biermériens. Si, d'autre part, dans le cancer de l'estomac l'anachlorhydrie à jeun n'a pas grande signification, il n'en est pas de même de celle que l'on trouve après le repas d'épreuve. Dans le cancer, diagnostiqué cliniquement, certains auteurs la signalent dans 85 % des cas; dans les 15 % restant, le taux de l'acide chlorhydique libre ne dépasserait pas 0,067 % (G. Lion).

Actuellement, le repas d'épreuve est communément remplacé par l'injection *de 1 mmgr. d'histamine* qui provoque normalement une forte hypersécrétion, avec augmentation du volume de liquide secrété et élévation de sa teneur en acide chlorhydrique libre. Dans le cancer, la quantité totale de liquide secrété est très inférieure à la normale (moins de 100 cc^3), retardée, irrégulière, avec persistance de l'anachlorhydrie.

Mais, dans les cancers au début on ne trouve ce phénomène que dans 50 % des cas (E. Dubourg); cette constatation semble bien contredire l'opinion soutenue *par certains, selon laquelle l'achylie gastrique constituerait le facteur capital,* voire constitutionnel, capable d'entraîner l'anémie pernicieuse et, secondairement, la survenue du processus cancéreux.

Aussi s'accorde-t-on à penser que l'apparition du cancer de l'estomac, chez des anémiques anciens, traduit la *transformation maligne* des lésions gastriques communément décelées par la gastroscopie chez ces malades. *L'atrophie gastrique constitue un symptôme fréquent et très*

caractéristique, observé chez les biermériens et l'on peut se demander, comme le pensent Pierre-Emile Weil et Bernard, si cette altération de la muqueuse ne constituerait pas un *état précancéreux.*

La constatation de lésions faisant la transition entre la plaque nacrée atrophique et la plaque néoplasique, paraît en faveur de cette hypothèse. Selon Fiessinger même, on verrait se succéder au cours de l'anémie, une phase de gastrite chronique, une phase de gastrite atrophique atteignant les lieux de production du principe de Castle, enfin une phase de prolifération épithéliomateuse.

L'hépatothérapie, en assurant une longue survie à des malades autrefois condamnés à une fin rapide, permettrait la survenue du stade de dégénérescence maligne rendue jadis impossible par la brièveté de leur existence; elle serait donc indirectement responsable de l'apparition du cancer.

PRONOSTIC

Le pronostic de ces cancers est extrêmement sombre et l'intervention chirurgicale n'a pu être tentée jusqu'ici que dans quelques cas; un cas de Fiessinger avec survie d'un an, la vérification anatomique ayant montré l'absence de récidive ou de métastase; un de Grell, un de Mell et Goldbloom suivi pendant un an après l'intervention. L'opération n'est pas sans danger, mais il semble que, dans les cancers peu étendus, après une préparation extrêmement minutieuse, elle puisse être tentée sans que le terrain spécial la contre-indique.

DISCUSSION

Aux termes de cet exposé quelles conclusions pouvons-nous tirer de l'observation citée en tête du présent travail ? Elle nous permettra, semble-t-il, d'insister sur les points suivants.

Au point de vue diagnostic

Elle nous paraît offrir un exemple typique des hésitations que peut soulever la forme anémique du cancer de l'estomac.

1° Au début, notre malade se présente avant tout comme une *fébrile inexpliquée.*

Certes, la perte de connaissance enregistrée au mois de juin 1943, peut attirer l'attention sur un état anémique latent, mais le nombre subnormal des hématies ne paraît guère justifier une telle hypothèse.

Une mélittococcie, voire une dysenterie bacillaire, paucisymptomatiques expliqueraient plus logiquement, semble-t-il, ces épisodes fébriles et arthralgiques répétés et l'anémie légère, hypochrome qui les accompagne. Un examen coprologique isolé montrant la présence de *kystes amibiens* dans les fèces, conduit au contraire à instituer un traitement émétinien et arsenical énergique.

2° Lors de la reprise enregistrée au mois de janvier 1944, c'est comme *une hépatique* que des troubles digestifs vagues font considérer notre malade, puisqu'un régime sévère est institué.

Et plus tard, malgré un examen coprologique négatif, l'on reprend un traitement par émétine, dont l'action favorable l'année précédente n'était sans doute qu'une coïncidence pure et simple.

3° Après un an et demi d'évolution, *l'anémie* semble bien tenir le premier rang clinique.

L'aspect pseudo-ondulant de la courbe thermique fait envisager sérieusement l'hypothèse d'*une mélittococcie*, bientôt écartée par la négativité des intradermoréactions spécifiques et de l'hémoculture.

Celle-ci a écarté également la possibilité d'*une endocardite maligne* à évolution lente, du type Osler. L'existence d'un souffle à l'auscultation du cœur pouvait y faire penser. Mais, le caractère vraisemblablement extra-cardiaque de ce souffle, l'existence d'une leucopénie que l'on y rencontre assez rarement, s'inscrivaient déjà en faux contre cette affection.

On s'arrête alors au diagnostic, hématologiquement exact, d'*une anémie pernicieuse aplastique*. Mais, il faudra un échec quasi complet de l'hépatothérapie, des transfusions sanguines et des autres médications instituées; il faudra une aggravation des phénomènes d'intolérance gastrique, qui avaient attiré l'attention, pour pratiquer l'exament radiologique longtemps différé. Ce dernier mettant en évidence une sténose pylorique, puis l'intervention chirurgicale montrant un néoplasme de l'antre avec adhérences au pancréas, enfin l'examen anatomo-pathologique confirment le diagnostic.

Ainsi donc, on assiste dans l'histoire de notre malade, aux développements parallèles d'un état anémique et leucopénique intense et d'un néoplasme de l'estomac. Le lien qui unit les deux affections peut être envisagé sous divers aspects.

Au point de vue nosologique

1° *Il importe au préalable de définir en présence* de quel type d'anémie *nous nous trouvons.*

Lors des premières manifestations cliniques, la formule sanguine montre une légère diminution des hématies, sans modifications morphologiques, et la présence de rares hématies nucléées. Les leucocytes sont augmentés. L'on note une forte diminution de l'hémoglobine avec une nette hypochromie.

La formule est donc celle d'une anémie hypochrome symptomatique, avec leucocytose et polynucléose neutrophile.

Après le traitement antidysentérique institué, si la valeur globulaire a augmenté, le taux des hématies est resté sensiblement le même, mais on observe une légère leucopénie. L'éosinophilie s'explique peut-être par l'absorption des extraits hépatiques prescrits simultanément.

L'année suivante, lorsque l'anémie devient cliniquement évidente, sa forme est d'abord celle d'une hypoglobulie hypochrome avec leucopénie. A mesure que l'état s'aggrave apparaît une hyperchromie aux environs de 1,5. La numération globulaire donne un taux de 1.220.000 à son entrée à l'hôpital. Il n'existe pas de formes immatures, ni d'altérations morphologiques des hématies, et l'on note une leucopénie accusée (1.200) avec une granulopénie légère (45).

La thérapeutique mise en jeu détermine sans doute, une réaction médullaire favorable, puisque l'anémie et la leucopénie s'améliorent et que des normablastes et des hématies granuleuses apparaissent dans le sang. Le taux de l'hémoglobine reste sensiblement égal à lui-même; aussi la valeur globulaire tend-elle vers l'unité.

A l'occasion de l'incident buccal que nous avons signalé, un abcès de fixation ne déterminera aucune augmenta-

tion nette du taux des leucocytes; mais sa guérison coïncidera avec une brusque élévation du taux des hématies.

On assistera ensuite, malgré l'utilisation d'extrait de muqueuse gastrique et d'acides aminés, à une aggravation inexorable de la formule sanguine, tant pour les éléments rouges que pour les éléments blancs.

Peut-on, en présence de ce syndrome, parler d'*agranulocytose* ? L'apparition d'une ulcération gingivale nécrotique, la leucopénie, une granulopénie légère (43 %) enregistrée au début peuvent y faire penser. La fièvre irrégulière, l'anémie presque de règle, sans caractère réactionnel sont également observées dans les syndromes agranulocytaires. Mais, notre malade n'en a pas présenté *les manifestations hémorragiques* et surtout la *granulopénie considérable* qu'on y note ordinairement.

Toutefois, le taux des granulocytes aurait pu s'abaisser encore en l'absence de toute thérapeutique et on eût pu voir le tableau se compléter.

Il semble cependant plus judicieux de parler d'*une anémie aplastique* simple tout en soulignant qu'il n'existe pas de barrière infranchissable entre cette affection et le syndrome agranulocytaire; celui-ci relève comme elle d'une myélose a-ou hypoplastique (Di Guglielmo).

Nous y trouvons, en effet, les caractères essentiels suivants :

Anémie intense, sans modifications morphologiques des globules rouges, absence d'éléments immatures — hyperchromie — diminution du taux des leucocytes avec tendance à la granulopénie — nombre important de plaquettes sanguines.

Au point de vue clinique l'absence de modifications objectives de la rate et des ganglions — possibilité d'*infections pharyngées graves*.

Au point de vue évolutif, marche progressive, résistance à la thérapeutique usuelle.

Le médullogramme y montre, à moins d'inhibition splénique, une hypoplasie médullaire prédominant sur la série rouge.

Ces caractères paraissent bien appartenir à l'anémie présentée par notre malade. Il est toutefois regrettable, que le médullogramme n'ait pu être fait.

2° *De quelle* variété de néoplasme *s'est-il agi ?*

— L'hypothèse d'un cancer greffé *sur une anémie préexistante* n'est pas soutenable. Il s'agit là, nous l'avons dit, d'une complication toujours extrêmement tardive.

— Celle d'un néoplasme *à métastases médullaires multiples* a contre elle, l'absence de douleurs, d'hémorragies et surtout l'absence d'*érythroblastes dans le sang périphérique,* stigmate essentiel des métastases de ce type. Mais, on a pu noter le début par des douleurs articulaires (Fleys) ; certaines formes ont pu s'accompagner d'une véritable aplasie médullaire et il est regrettable, que des radiographie de tout le squelette n'aient pu être pratiquées.

Il s'agit donc, très vraisemblablement, *d'un cancer de l'estomac à forme anémique,* l'anémie se présentant ici sous le type peu commun d'une forme aplastique. Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un cas analogue de Kark (1937). Nous n'avons malheureusement pu entrer en sa possession.

Au point de vue étio-pathogénique

1° On peut se demander en présence d'une forme si inhabituelle si le néoplasme doit être considéré comme le facteur déterminant des toutes *premières manifestations* observées chez notre malade.

Il est probable, si l'on en juge par l'étendue des lésions anatomiques, qu'au *début de l'année* 1943, *le cancer avait commencé son évolution.*

La constatation de kystes d'amibes dysentériques dans les selles de la malade ne doit pas, d'autre part, être re-

tenue. L'absence complète de passé intestinal, l'absence d'un examen de contrôle antérieur à tout traitement, ne justifient pas d'hypothèse imputant les troubles atypiques relatés au début de l'année 1943, à une dysenterie méconnue. Sans doute, le père de la malade a succombé à une dysenterie amibienne, mais elle était alors âgée de cinq ans seulement, et il est improbable qu'il y ait pu y avoir contagion, puis persistance d'amibes jusqu'à la date actuelle.

Or, un cancer gastrique peut fort bien être à l'origine des poussées fébriles mentionnées dans notre observation quel que soit le mécanisme pathogénique qu'on invoque. Une diminution relative du taux des hématies, une chute proportionnellement plus intense de l'hémoglobine peuvent également y être notées en l'absence de tout syndrome anémique évident (Marcorelles); il en va de même pour la présence d'hématies nucléées que Jez a trouvées avec une grande fréquence, même dans les cas d'anémie peu marquée.

L'apparition d'une hyperleucocytose avec polynucléose, indépendamment de toute complication septique est notée par divers auteurs, qu'elle soit déterminée par l'infection secondaire d'un néoplasme ulcéré, comme le pense Marcorelles, ou par la résorption de produits toxiques élaborés à son niveau.

Les phénomènes arthralgiques contemporains des poussées fébriles nous semblent évidemment d'une interprétation plus délicate.

2° Dans quelle mesure le cancer de notre malade est-il *responsable de son anémie* et surtout *du type* qu'elle a revêtu ?

La genèse de ce syndrome peut à priori relever de plusieurs facteurs.

La malade, au début, a subi un traitement par l'émétine, puis par le *stovarsol* dont elle a absorbé 16 grammes en

deux mois, sans présenter de troubles. Mais l'interrogatoire de sa famiile apprit plus tard, qu'elle ne s'en était pas tenue là : le stovarsol a été poursuivi à la dose quotidienne de 0 gr. 50 avec quelques phases d'interruption pendant 8 ou 9 mois. La malade a donc, en plus d'un an, absorbé une quantité globale de stovarsol, probablement très supérieure à 120 grammes. Peut-être faut-il chercher là, l'origine de son syndrome aplastique ?

***

Le *stovarsol* ou acide oxy-acétyle-amino-phényl-arsénique peut déterminer des accidents sanguins beaucoup *plus rarement*, il est vrai, *que les arsénobenzènes*. Diégo Fintado, Smith, J. et R. Lyon, Benhamou, Temin et Lofrani en ont observer chez les malades traités par le stovarsol sodique. Sabrazès et Saric ont observé une myélose mortelle consécutive à des injections hebdomadaires d'un corps pentavalent de composition voisine. Weil, Ménétrier et Polak, Caroli et Mallarmé ont décrit des cas semblables engendrés par l'absorption buccale des médicaments. Dupérie, de Lachaud et Dubarry en ont apporté en 1939 une nouvelle observation.

Il s'agit là d'accidents relativement rares et presque toujours d'une très haute gravité.

On les voit survenir après des doses variables (14 grammes en 28 jours - Dupérie; 10 grammes - Weil; dose très inférieure - Mallarmé). Par contre, des doses considérables peuvent être administrées au cours du traitement, des paralytiques généraux, par exemple, sans entraîner des troubles analogues (Sézary).

Aussi un *facteur prédisposant* (achylie, intolérance, biotropisme, infection intercurrente) a pu être invoqué.

Les accidents évoluent sur le mode d'une agranulocytose typique. L'allure aigüe des phénomènes avec température élevée, atteinte considérable de l'état général, l'exis-

tence d'accidents pharyngés et des manifestations hémorragiques diverses ressortent de toutes les obsrvations.

Il s'agit d'une myélose aplastique globale :

1° Les examens sanguins montrent une anémie inférieure à 2.000.000 dans la règle, une leucopénie toujours en deçà de 3.000 avec granulopénie variable et rareté des plaquettes sanguines.

2° *Le myélogramme montre une aplasie considérable portant sur les éléments rouges et les éléments granulés,* les érythroblastes et les myélocytes sont rares au niveau de la moelle osseuse; les polynucléés y sont exceptionnels.

L'aggravation est inexorable et résiste à toutes les thérapeutiques. La mort est habituellement précédée d'hémorragies importantes (intestinales, gingivales); rares sont les cas de guérison (Pierre-Emile Weil).

*
**

Bien que dans notre observation nous soyons en présence d'un syndrome d'évolution progressive et sans signe patent d'agranulocytose, ni sur le plan clinique, ni sur le plan hématologique, il est naturel de supposer que l'absorption quasi continue de stovarsol pendant des mois consécutifs a déterminé une altération grave de la moelle, et a, tout au moins, favorisé l'apparition de l'anémie aplastique.

Un *traitement émétinien* a été mis en jeu de nouveau au moment où l'état général de la malade commençait à décliner. Or, si l'émétine déclenche volontiers des désordres circulatoires (hypotension artérielle, hypotonie myocardique, insuffisance cardiaque), respiratoires (spasmes, expectoration muqueuse), des troubles nerveux ou des accidents de déficit urinaire (Mattéi), *ses effets anémiants ne semblent pas avoir été signalés.*

Nous n'avons pas observé dans le cas particulier les signes caractéristiques de la toxicité accumulative du médi-

cament : diarrhée. oligurie, albuminurie. L'hypotension artérielle, la tachycardie devaient déjà exister, sans doute, chez la malade.

Il est cependant possible que ce traitement ait accru l'anémie préexistante.

De toute manière le rôle principal semble avoir été joué par un *processus d'inhibition médullaire;* de nombreux indices en sont le témoin.

L'absence de formes immatures dans le sang périphérique, l'apparition tout à fait épisodique et restreinte de normablastes et d'hématies granuleuses sous l'effet de l'hépatothérapie et des transfusions médulaires, la leucopénie et une granulopénie relative; la proportion des plaquettes sanguines ne paraît pas ressortir du petit nombre d'examens où l'on effectua sa recherche.

A l'occasion d'un abcès de fixation la moelle osseuse n'a même pas présenté la réaction physiologique élémentaire que constitue en somme la leucocytose de suppuration.

Le *cancer de l'estomac* n'a vraisemblablement pas pu à lui seul déterminer une inhibition semblable. Abandonné à son évolution spontanée, il eût peut-être évolué sous l'aspect d'une anémie pernicieuse plastique; mais *le traitement stovarsolique, trop longtemps poursuivi, a déterminé en cours d'évolution une altération médullaire,* insuffisante pour engendrer une agranulocytose vraie, capable néanmoins d'orienter l'anémie vers un syndrome aplastique que le développement du cancer a entretenu et aggravé.

Le mécanisme de l'aggravation ne peut être précisé avec certitude.

— *La myélose aplastique a-t-elle évolué pour son propre compte ?* A-t-elle été aggravée par la libération de produits toxiques libérés par un néoplasme infecté ?

— L'existence d'un facteur *carentiel* est peut-être à retenir. L'inappétence absolue que notre malade a présen-

tée à son entrée à l'hôpital et qui n'a cessé de s'aggraver par la suite, les vomissements, bien qu'épisodiques que l'on a constatés chez elle, des digestions gastriques incontestablement déficientes ont, sans aucun doute, créé un apport alimentaire insuffisant qui a retenti sur le syndrome hématologique.

Il est du reste remarquable que le taux maximum d'hématies que l'on ait observé chez elle (3.020.000) ait succédé à une cure de vitamine C. Il s'agit là, peut-être d'une coïncidence ou d'une erreur de numération, mais le fait mérite d'être signalé.

— Une *déperdition sanguine* a-t-elle pu intervenir ? La recherche du sang dans les selles n'a été positive qu'une seule fois, peu avant l'intervention chirurgicale et dans ces conditions tout au plus peut-on croire à une influence tardivement aggravante.

Au point de vue pronostic

Les notions suivantes doivent être retenues.

1° La malade a supporté l'intervention chirurgicale malgré quelques incidents opératoires et a survécu aux complications pulmonaires, puis pharyngées qui l'ont suivie.

2° Malgré sa tendance très envahissante, le néoplasme cylindrique, trouvé à l'examen anatomo-pathologique, n'avait pas atteint le ganglion prélevé.

3° Les examens de sang qui ont suivi l'opération montraient une faible réaction du côté de la lignée rouge, mais une amélioration plus manifeste en ce qui concerne les leucocytes et plus particulièrement les éléments granuleux. La valeur nucléaire était sensiblement normale; les globulins en petit nombre.

*
**

La mort de la malade, survenue dans la matinée du 3 novembre, nous a surpris, après la finition de notre travail.

Le jour précédent, en écartant les lèvres de la cicatrice opératoire, on avait donné issue à un liquide séro-purulent, témoin de la formation d'un abcès périgastrique.

15 heures environ après la mort, on a pu prélever un fragment de moelle costale.

L'examen histologique y a montré des éléments en état de cytolyse et par suite, difficilement reconnaissables; toutefois, on y a constaté une extrême pénurie en polynucléaires, ce qui vient à l'appui de notre diagnostic.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté ci-dessus une observation d'épithélioma gastrique à forme anémique; sa particularité la plus remarquable réside dans le caractère aplastique de l'anémie, constatation qu'il nous est permis de considérer comme exceptionnelle dans le syndrome décrit par Hayem.

L'aplasie médullaire qu'il faut considérer comme responsable de cet état nous a paru partiellement imputable à un traitement émétinien et stovarsolique institué chez notre malade.

Nous nous sommes proposé à cette occasion de dresser une revue générale des rapports qui unissent le cancer de l'estomac à certaines anémies graves.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
Le Président du Jury,
DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :

L'Inspecteur général de l'Enseignement supérieur,
Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Le nombre considérable des travaux publiés sur cette question, nous contraint à renvoyer le lecteur aux ouvrages suivants :

Pour les cancers à forme anémique : Thèse de FLEYS (Paris 1935).

Pour les cancers à forme anémique avec métastases médullaires : Thèse de GORIN, (Paris 1943.)

Pour les cancers compliquant une anémie pernicieuse préexistante : Thèse LAJOUANINE (Paris 1941).

Nous nous bornerons à mentionner les publications postérieures à ces trois ouvrages, en dehors des travaux que nous avons spécialement consultés.

BENTZEN. — *Anémie macrocytique associée à un cancer du pylore et à une cirrhose de Laennec* (Hosp. Stid. 80.157-165, 9 fév. 1937).

BERTOLA ET RAVETTA. — *Aspect du tissu myéloïde dans l'anémie, résultant du cancer de l'estomac.* (Hématologica, 20.121.152, 1939).

CAROLI ET MALLARME. — *Myélose stovarsolique* (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hop., page 129, et suiv. 1937).

CHABROL, CACHIN ET MAURICE. — *L'ostéomyélose diffuse du cancer secondaire des os* (Pres. Méd. 17-6-1944, n° 12, 177-178).

CHEVALLIER. — *Cancer de l'estomac et anémie* (J. méd. fr., 26, 415-416, déc. 1937).

CHEVALLIER ET MOUTIER. — *La gastroscopie dans les maladies du sang* (Le Sang, 11, n° 9, page 935 et suivantes, 1937).

DUPÉRIE, DE LACHAUD ET DUBARRY. — *Myélose aplastique globale consécutive à un traitement arsénical pentavelent* (Gaz. Hebd. Sc. méd. de Bordeaux, 60, 20-23, 8 janv. 1939).

FABIAN. — *Bialorrhée, Anémie pernicieuse et achylie dans un carcinome gastrique* (Ztschz. f. klin. Méd. 131, 403-422, 1937).

FAUTEUX. — *Forme anémique du cancer de l'estomac* (Union médicale du Canada, 84, 976-982, sept. 1935).

FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET, LAJOUANINE. — *L'apparition du cancer gastrique chez les sujets atteints d'anémie de Biermer* Pr. Méd. 23-26 juillet 1941, n° 64-65).

GOLDHAMER. — *Anémie macrocytique dans le cancer de l'estomac, apparemment due au manque de facteur intrinsèque* (Am. J. m. Sc. 195, 17-20 janv. 1938).

JENNER. — *Anémie pernicieuse et néoplasme gastrique* (Acta. méd. scand. 102, 529-591, n° 6, 19-12-1939).

KARK. — *Deux cas d'anémie aplastique..., dont l'une secondaire, à carcinomes de l'estomac* (Guys'hosp. rép. 87, 343-353, juillet 1937).

JORGENSEN. — *Linite plastique simulant une maladie du système hématopoïétique; essai de diagnostic* (Acta path. microb. scand. 14, 491-510, 1937).

LAKE. — *Anémie pernicieuse et carcinome; deux cas* (Brit. m. J. 2, 49-53, juillet 1937).

LE BEAU ET COURTOIS. — *Traité de pharmacie chimique.*

LESAGE ET DESROSIERS. — *Epithélioma végétant avec anémie* (Un. méd. Canada, 65, 107-116, février 1936).

MATTEI. — *Les accidents de l'émétine* (Paris Médical, oct. 1917, Bull. gén. de thérap., mai 1931).

MEYTHOLER ET PÉTRICH. — *Anémie pernicieuse et cancinome de l'estomac* (Hoipptwchnschr 17, 196-199, 5 février 1938).

MOGENSEN. — *Anémie associée à un cancer de l'estomac* (Hospit. stid. 79, 85.99, 28 janvier 1938).

MOGENSEN. — *L'anémie du cancer gastrique* (Folia héemat. 56, 206-220, 1936).

MOUTIER. — *Gastrite précancéreuse* (Paris Médical 1, 283-287, 4 avril 1936).

RIETTI. — *Anémie pernicieuse et carcinome gastrique* (Minerva méd. 1, 557-559, 27 mars 1937).

SABRAZÈS ET SARIC. — *Angines lympho-monocytaires — Agranulocytoses — Leucémies — leucopéniques.*

SCHENKEN, STASNEY ET HALL. — *Défaut de principe anti-anémique chez l'homme par suite d'un adéno-carcinome* (Proc. soc. exp. biol. et med. 40, 89-90, janvier 1939).

SNIEGIELSKY. — *Anémie pernicieuse et cancer gastrique* (Nedycyna 376-379, 21 mai 1938).

VARTIAINEN. — *Cancer gastrique et anémie chez le même malade* (Acta méd. scond. 90, 445.455, 1936).

WASHBURN ET ROZENDAAL. — *Cancer de l'estomac associé à une anémie pernicieuse* (Ann, int. med. 11, 2172-2180, juin 1938).

P.-E. WEIL, MÉNÉTRIER ET POLAK. — *Myéloses stovarsoliques* (Le Sang, n° 3, 1937; Bull. et mém. Soc. méd. hop. 1937, pages 109 et suivantes).